

Forschungsbericht 2013



Medizinische Hochschule
Hannover

Forschungsbericht 2013

Forschungsbericht 2013

Herausgeber: Herr Prof. Dr. med. Christopher H. Baum/Präsident der MHH
Frau Prof. Dr. phil. Denise Hilfiker-Kleiner, PhD/Forschungsdekanin der MHH

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 Ingeborg Heering, 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 des Forschungsberichtes 2013 zeigt eine dreidimensionale Rekonstruktion auf Grundlage eines elektronentomographischen Datensatzes zur Darstellung eines Ausschnitts aus dem Inneren einer Typ-II-Alveolarepithelzelle der Lunge. Die innere Oberfläche der Lunge ist über 100 m² groß und auf etwa 500 Millionen Lungenbläschen (Alveolen) verteilt. Die Typ-II-Zellen gelten als „Verteidiger“ der Alveolen, da sie den Zellnachschub generieren und eine oberflächenaktive Substanz (surface active agent = Surfactant) produzieren und an die Alveolaroberfläche abgeben. Surfactant hat biophysikalische und immunmodulatorische Eigenschaften, die dafür sorgen, dass die Alveolen offen, trocken und sauber gehalten werden. Im Inneren der Typ-II-Alveolarepithelzellen wird Surfactant in spezifischen Sekretvesikeln gespeichert, die man als Lamellenkörper bezeichnet. Gezeigt ist hier die Verbindung eines Lamellenkörpers mit einem Autophagosom, in dem zelleigenes Material abgebaut wird. Der Nachweis einer solchen Verbindung hilft, die zellulären Vorgänge bei der Entstehung von Lungenfibrosen aufzuklären. Sie ist nur wenige Nanometer breit und kann in dieser Form nur durch Elektronentomographie dargestellt werden. Dabei wird das Präparat im Elektronenstrahl gekippt und so eine Serie von Projektionsaufnahmen erstellt, die eine dreidimensionale Rekonstruktion und eine Segmentierung relevanter Strukturen ermöglicht. Das so entstandene Modell kann dann gedreht und aus jeder beliebigen Blickrichtung betrachtet werden. Gelb: umhüllende Membran von Lamellenkörper und Autophagosom. Blau: Inhalt des Autophagosoms. Braun: Inhalt des Lamellenkörpers. Die Aufnahme wurde von Herrn Prof. Dr. Matthias Ochs, Direktor des Instituts für Funktionelle und Angewandte Anatomie und Co-Leiter der Zentralen Forschungseinrichtung Elektronenmikroskopie, zur Verfügung gestellt.

Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

im vorliegenden Forschungsbericht des Jahres 2013 finden Sie einen umfassenden Überblick der Forschungsprojekte und weiteren wissenschaftlichen Leistungen unserer klinischen Abteilungen, theoretischen Instituten und Forschungsverbänden.

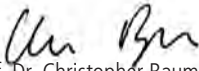
Als eines der wichtigsten Ereignisse im Frühling 2013 ist der Wechsel im Präsidium über die Bühne gegangen. Der Präsident Prof. Dieter Bitter-Suermann hat, nachdem er die MHH über viele Jahre zu einer der erfolgreichsten Forschungsinstitutionen im Bereich der Medizinischen Universitäten geführt hat, sein Amt an Prof. Christopher Baum übergeben. Prof. Christopher Baum übergab seinerseits das Amt des Forschungsdekans an Prof. Denise Hilfiker-Kleiner. Prof. Baum und Prof. Hilfiker-Kleiner werden ihr bestes geben um die erfolgreiche Forschungsstrategie der MHH weiter zu führen. In diesem Sinne war auch das Jahr 2013 sehr erfolgreich was sich neben bedeutenden Preisen und anderen Auszeichnungen in der erfolgreichen Verlängerung des IFB-Tx (integrated Research and Treatment Center Transplantation, 2013 - 2018), der Klinische Forschergruppe 250 (Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen, 2013 - 2016) zeigt. Weitere Highlights sind die Grundsteinlegung für das Niedersächsische Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE), die gekrönt wurde durch die Gewinnung des interdisziplinären Forschungsverbundes „Biofabrication for NIFE“ sowie N.RENNT. Daneben waren MHH Forscher auch sehr erfolgreich in internationalen Forschungsverbänden wie z.B. dem transatlantische Netzwerk Leducq zur Gefäßmedizin sowie in ihrer zahlreiche Beteiligungen an diversen EU Projekten.

Die Stärke in der Forschung der MHH zeigt sich aber auch in den vielen zusätzlich im Forschungsbericht aufgeführten Förderungen, Publikationen, Dissertationen und Habilitationen.

Alle diese Aktivitäten sind eingebettet in das Bemühen unserer Hochschule, Chancengleichheit und familienfreundliche Arbeitsmöglichkeiten auch in dem so kompetitiven Umfeld internationaler Spitzenforschung zu realisieren. Dies alles scheint trotz der angespannten Finanzlage der MHH möglich zu sein, nicht zuletzt weil sich die Verbesserung der Rahmenbedingungen und gezielte Qualifizierungsmaßnahmen für wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter nachhaltig positiv auswirken und das gemeinsame Ziel, wissenschaftliche Exzellenz bei hoher Identifikation mit der Hochschule als treibende Kraft wirkt. Ein hohes Maß an Vertrauen, Mut zur Interdisziplinarität, Wertschätzung hauseigener Kooperationen, und Optimierung von Abläufen in allen Bereichen sind jetzt gefordert, um auch in Zeiten reduzierter Mittel den hohen Qualitätsstandard und die Exzellenz der MHH Forschung beibehalten zu können. Das Virtuelle Research Center, engere Vernetzung von Forschung und IT, respektive Verwaltung verbessern die Rahmenbedingungen bereits und werden weiter optimiert werden.

Wir alle, Forscher, Kliniker und Verwaltung stehen vor einer großen Herausforderung. Wir haben großes Vertrauen in jeden einzelnen Mitarbeiter und das vergangene erfolgreiche Wissenschaftsjahr zeigt uns, dass wir auf Sie alle zählen können. Deshalb geht unser Dank im Namen aller wissenschaftlichen Arbeitsgruppen an alle, die neben der Lehre und Krankenversorgung die Wissenschaft als dritte Säule unserer Hochschule unterstützen. Insbesondere danken wir allen unseren Wissenschaftlern und Mitarbeitern, die unsere Forschung hochhalten, unseren wissenschaftlichen Partnern, den Förderinstitutionen 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 im vorliegenden Bericht für jedes Institut und jede Klinik eingangs eine Darstellung des Forschungsprofils, gefolgt von der exemplarischen Beschreibung eines Forschungsprojekts. Weitere Projekte und Leistungsnachweise sind gelistet. Die Vielfalt und Bandbreite unserer Wissenschaft wird sich Ihnen 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. Christopher Baum
Präsident



Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner
Forschungsdekanin

Hannover, im Mai 2014

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM ANATOMIE

Funktionelle und Angewandte Anatomie	1
Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie	9
Neuroanatomie	12
Zellbiologie im Zentrum Anatomie.....	17

ZENTRUM PHYSIOLOGIE

Molekular- und Zellphysiologie.....	21
Neurophysiologie	29

ZENTRUM BIOCHEMIE

Biophysikalische Chemie	35
Forschungseinrichtung: Strukturanalyse	41
Klinische Biochemie	44
Physiologische Chemie.....	48
Zelluläre Chemie	55

ZENTRUM INNERE MEDIZIN

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie	61
Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation.....	80
Experimentelle Hämatologie	102
Kardiologie und Angiologie.....	113
Immunologie und Rheumatologie	128
Nieren- und Hochdruckerkrankungen.....	140
Pneumologie.....	149

ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.....	160
Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese	175
Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin	182
Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen	190
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie.....	201

ZENTRUM CHIRURGIE

Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie.....	215
Kinderchirurgie	239
Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	247
Orthopädie (Annastift).....	255
Unfallchirurgie	269
Urologie und Urologische Onkologie.....	281
Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	290

KLINIKEN/INSTITUTE DER SEKTION II OHNE ZENTRUMZUORDNUNG

Dermatologie, Allergologie und Venerologie	298
Immundefektologie und experimentelle Allergologie.....	306
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	313

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM RADIOLOGIE

Diagnostische und Interventionelle Neurodiagnostik.....	327
Diagnostische und Interventionelle Radiologie	334
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie.....	341
Nuklearmedizin.....	351

ZENTRUM NEUROLOGISCHE MEDIZIN

Neurochirurgie.....	359
Neurologie.....	365

ZENTRUM FÜR SEELISCHE GESUNDHEIT

Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.....	375
Arbeitsbereich Klinische Psychologie u. Sexualmedizin.....	385
Psychosomatik und Psychotherapie.....	390

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

Augenheilkunde.....	396
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.....	400
Experimentelle Otologie.....	416
Phoniatrie und Pädaudiologie	420

ZENTRUM ZAHN- MUND- UND KIEFERHEILKUNDE

Kieferorthopädie.....	423
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	427
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde.....	433
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde	443

KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION III OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

Anästhesiologie und Intensivmedizin	448
Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin	457
Rehabilitationsmedizin	459
Sportmedizin.....	467

ZENTRUM PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK

Humangenetik	471
Pathologie	477
Rechtsmedizin.....	487
Zell- und Molekularpathologie	494

ZENTRUM PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

Arbeitsmedizin.....	502
Pharmako- und Toxikogenomikforschung.....	505
Klinische Pharmakologie	512
Pharmakologie.....	519
Toxikologie.....	527

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM LABORATORIUMSMEDIZIN

Immunologie.....	533
Klinische Chemie.....	540
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	546
Molekularbiologie.....	561
Transfusionsmedizin.....	567
Versuchstierkunde.....	575
Virologie.....	582

ZENTRUM ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE

Allgemeinmedizin.....	593
Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung.....	600
Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	610
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie.....	616
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie.....	626

ZENTRUM BIOMETRIE, MEDIZINISCHE INFORMATIK UND MEDIZINTECHNIK

Biometrie.....	632
Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH.....	641

TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH.....	649
Experimentelle Infektionsforschung.....	652
Experimentelle Virologie.....	658
Infektionsimmunologie.....	662
Molekulare Bakteriologie.....	668
Infektionsepidemiologie.....	673

IFB-Tx

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation.....	678
Molekulare und Translationale Therapiestrategien.....	679
Zelltherapeutika - GMPDU.....	685
Transplantationsimmunologie.....	691

EXZELLENZCLUSTER

Exzellenzcluster REBIRTH - „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“.....	701
Exzellenzcluster „Hearing4All“ Der Exzellenzcluster im Auditory Valley.....	709

ZENTRUM FÜR INFEKTIONS BIOLOGIE ZIB..... 717

HANNOVER BIOMEDICAL RESEARCH SCHOOL (HBRS)..... 719

Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin.....	721
Internationales PhD-Programme Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktion DEWIN.....	730
Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences.....	738
Internationales PhD-Programm Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing.....	747
Internationales PhD-Programm Epidemiologie.....	750
International Training Network Towards Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery (TECAS).....	753

SONDERFORSCHUNGSBEREICHE

SFB 587	756
SFB 599	760
SFB 621	764
SFB 738	767
SFB Transregio 77	771
SFB 900	773
Forscherguppe 250: Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen	775
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.).....	777
Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	781

GRADUIERTENKOLLEGS

IRTG 1273.....	786
----------------	-----

BMBF-KOMPETENZNETZ: HEPATITIS.....	790
---	------------

ZENTRALE FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN

Lasermikroskopie	794
Massenspektrometrie - Proteomics	797
Zellsortierung - Sorter Labor	799
Massenspektrometrie - Metabolomics	802
Elektronenmikroskopie.....	804
Transcriptomics	806
Biobank	809
Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant	818

Abteilungs- bzw. Institutsleiter

A Adams, Hans-Anton; Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin	457
B ach, Friedrich Wilhelm; SFB 599	760
Ballmaier, Matthias; Zellsortierung	799
Bauerfeind, Rudolf; Lasermikroskopie	790
Bauersachs, Johann; Kardiologie und Angiologie	113
Baum, Christopher; Experimentelle Hämatologie	102
Baum, Christopher; REBIRTH	701
Baum, Christopher; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	738
Beerbaum, Philipp; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin	182
Behrens, Georg; Klinische Forschergruppe 250	775
Bengel, Frank; Nuklearmedizin	351
Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin	567
Bleich, André; Versuchstierkunde	575
Bleich, Stefan; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie	375
Borlak, Jürgen; Pharmako- und Toxikogenomikforschung	505
Brand, Korbinian; Klinische Chemie	540
Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie	21
Brenner, Bernhard; Neurophysiologie	29
Broll, Annette; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	738
C astell, Stefanie; Internationales PhD-Programm Epidemiologie	750
Chatterji, Bijan; Massenspektrometrie - Proteomics	738
Chatzigeorgiou, Eirine; Internationales Trainings Network (TECAS)	753
Christiansen, Hans; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie	341
Cornberg, Markus; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis	790
D engler; Reinhard; Neurologie	365
de Zwaan, Martina; Psychosomatik und Psychotherapie	390
Dittrich-Breiholz, Oliver; Transcriptomics	806
F abian, Tilman; REBIRTH	701
Falk, Christine; Transplantationsimmunologie	691
Fedodrov, Roman; Strukturanalyse	41
Förster, Reinhold; Immunologie	533
Förster, Reinhold; Infektionsbiologie - ZIB	717
Förster, Reinhold; Hannover Biomedical Research School (HBRS)	719
Förster, Reinhold; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	730
Förster, Reinhold; SFB 621	764
Förster, Reinhold; Zellsortierung	799
Framme, Carsten; Augenheilkunde	396
G aestel, Matthias; Physiologische Chemie	48
Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation	81
Ganser, Arnold; SFB 738	767
Gellrich, Nils-Claudius; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	427
Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie	55
Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde	443
Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie	626

INHALTSVERZEICHNIS

Gomm, Steffi; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	738
Goris, Katherina; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley.....	709
Gossler, Achim; Molekularbiologie	561
Groos, Stephanie; Elektronenmikroskopie	804
Grothe, Claudia; Neuroanatomie	12
Gutenbrunner, Christoph; Rehabilitationsmedizin	459
H affner, Dieter; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen	190
Hauser, Hansjörg; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	777
Häußler, Susanne; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	649
Häußler, Susanne; TWINCORE: Molekulare Bakteriologie	668
Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen	140
Haller, Hermann; IFB-Tx: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation	678
Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie	201
Hansen, Gesine; SFB 587	756
Hansen, Gesine; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	781
Hartmann, Silke; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	777
Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie u. Sexualmedizin	385
Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie	2115
Haverich, Axel; REBIRTH	701
Haverich, Axel; Internationales Trainings Network (TECAS)	753
Haverich, Axel; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	781
Hegermann, Jan; Elektronenmikroskopie	804
Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe	313
Hohlfeld, Jens; SFB 587	756
I llig, Thomas; Biobank	809
J ohann, Sabine; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB	717
Johann, Sabine; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	730
Johann, Sabine; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	747
Jordan, Jens; Klinische Pharmakologie	512
Just, Ingo; Toxikologie	527
K aever, Volkhard; Massenspektrometrie - Metabolomic	802
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	649
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Experimentelle Infektionsforschung	652
Kapp, Alexander; Dermatologie, Allergologie und Venerologie	298
Klempnauer, Jürgen; Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	290
Klitschar, Michael; Rechtsmedizin	487
Koch, Armin; Biometrie	632
Köhl, Ulrike; Zelltherapeutika - GMPDU	685
Kollmeier, Birger; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley	709
Koppert, Wolfgang; Anästhesiologie und Intensivmedizin	448
Korossis, Sotirios; Internationales Trainings Network (TECAS)	753
Kral, Andrej; Experimentelle Otologie	416
Kral, Andrej; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	747
Kratz, Christian; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	160
Krause, Gérard; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	649

INHALTSVERZEICHNIS

Krause, Gérard; Infektionsepidemiologie	673
Krause, Gérard; Internationales PhD-Programm Epidemiologie	750
Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie	359
Kreipe, Hans-Heinrich; Pathologie	477
Krettek, Christian; Unfallchirurgie	269
Krug, Axel; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH)	768
Kruse, Susanne; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	721
Kuczyk, Markus Antonius; Urologie und Urologische Onkologie	281
L anfermann, Heinrich; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie	327
Lange, Karin; Medizinische Psychologie	616
Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde	400
Lenarz, Thomas; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley	709
Lenarz, Thomas; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	747
Lenarz, Thomas; SFB 599	760
Lenzen, Sigurd; Klinische Biochemie	414
Lohff, Brigitte; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin	610
Loos, Anneke; Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant	818
M anns, Michael; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie	61
Manns, Michael; SFB 738	767
Manns, Michael; SFB Transregio 77	771
Manns, Michael; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis	790
Manstein, Dietmar; Biophysikalische Chemie	35
Manstein, Dietmar; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse	41
Manstein, Dietmar; Lasermikroskopie	794
Marschollek, Michael; Peter L. Reichertz Medizinische Informatik	641
Martin, Ulrich; REBIRTH	701
Martin, Ulrich; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	738
N eitzke, Gerald; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin	610
Nolte, Ingo; SFB 599	760
O chs, Matthias; Funktionelle und Angewandte Anatomie	1
Ochs, Matthias; Elektronenmikroskopie	804
Ott, Jördis; Internationales PhD-Programm Epidemiologie	750
P abst, Reinhard; Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie	9
Pelz, Daniela; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	738
Pich, Andreas; Massenspektrometrie - Proteomics	797
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	649
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Experimentelle Virologie	658
Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie	420
S chambach, Axel; Experimentelle Hämatologie	102
Schirmacher, Peter; Transregio 77	771
Schlegelberger, Brigitte; Zell- und Molekularpathologie	4894
Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie	128
Schmidt, Reinhold Ernst; Hannover Biomedical Research School (HBRS)	719
Schmidt, Reinhold Ernst; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	721

INHALTSVERZEICHNIS

Schmidt, Reinhold Ernst; Klinische Forschergruppe 250	775
Schmidtke, Jörg; Humangenetik	471
Schneider, Nils; Allgemeinmedizin	593
Schulz, Thomas; Virologie	582
Schulz, Thomas; SFB 900	773
Schulz, Thomas; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)	777
Schwestka-Polly, Rainer; Kieferorthopädie	423
Seifert, Roland; Pharmakologie	519
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	649
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Infektionsimmunologie	662
Stein, Johannes; SFB 599	760
Stiesch, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde	433
Stripecke, Renata; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	738
Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene	546
Suerbaum, Sebastian; Infektionsbiologie - ZIB	717
Suerbaum, Sebastian; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	730
Suerbaum, Sebastian; SFB 621	764
Suerbaum, Sebastian; SFB 900.....	773
Suerbaum, Sebastian; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	777
Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273	786
T egtbur, Uwe; Sportmedizin	467
Thum, Thomas; IFB-Tx: Molekulare und Translationale Therapiestrategien	679
Thum, Thomas; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	721
U ngewickell, Ernst; Zellbiologie im Zentrum Anatomie	17
Ungewickell, Ernst; Elektronenmikroskopie	804
Ure, Benno; Kinderchirurgie	239
V ogt, Peter; Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	247
W acker, Frank K.; Diagnostische und Interventionelle Radiologie.....	334
Walter, Ulla; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung	600
Welte, Karl H.; Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese	175
Welte, Tobias; Pneumologie	149
Welte, Tobias; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	781
Werfel, Thomas; Immundefektologie und experimentelle Allergologie	306
Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift)	255
Wrbitzky, Renate; Arbeitsmedizin	502
Z immer, Simone; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	730
Zimmer, Simone; Infektionsbiologie - ZIB	717
Zimmer, Simone; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	747
Zurawski, Annegret; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH)	781

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

■ Keywords: ultrastructure, electron microscopy, stereology, morphometry, lung, heart, surfactant

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts liegen in der funktionell orientierten Struktur- und Ultrastrukturanalyse, insbesondere der Lunge sowie des Herzens, 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 (z.B. akuter Lungenschaden, Emphysem, Fibrose). Methodisch liegt der Fokus in der Entwicklung und Anwendung fortgeschrittener mikroskopischer, vor allem 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

Verknüpfung von Autophagie, Surfactant-Metabolismus und Lungenfibrose im Amiodaron-Model – eine ultrastrukturelle und stereologische Analyse

Amiodaron ist ein sehr potentes Antiarrhythmikum der Klasse III und kommt im klinischen Alltag als Dauer- oder Akuttherapie insbesondere zur Rhythmusstabilisierung bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Einsatz. Auf der anderen Seite weist Amiodaron ein erhebliches Nebenwirkungsprofil auf, wozu u.a. Schilddrüsenfunktionsstörungen und eine pulmonale Toxizität gehören (www.pneumotox.com). Die Häufigkeit der pulmonalen Toxizität wird unter den behandelten Patienten mit 10 bis 17% angegeben, wobei das Muster vom akuten Lungenversagen ARDS (acute respiratory distress syndrome) bis hin zur chronischen Lungenfibrose sehr variieren kann. Über die Mechanismen der pulmonalen Toxizität ist aktuell relativ wenig bekannt, jedoch weisen Vorarbeiten auf oxidativen Stress, Veränderungen im Angiotensin-Haushalt oder eine Zytotoxizität durch Akkumulation von intrazellulären Phospholipiden hin. Zudem konnten in vitro Experimente zeigen, dass Amiodaron in einer Vielzahl von Zellen eine gesteigerte Autophagie induzieren kann. Mittels Autophagie kann sich die Zelle intrazellulär lokalisierten Abfalls entledigen und somit das innere Gleichgewicht und ihre Funktionalität wieder herstellen. Auf der anderen Seite wurde eine übersteigerte Autophagie auch als potentieller Mechanismus für das Einleiten der Apoptose identifiziert. Eine Vielzahl von Erkrankungen, darunter auch die idiopathische Lungenfibrose (IPF), wurde in den letzten Jahren mit einer gesteigerten oder reduzierten Aktivität der Autophagie in verschiedenen Zelltypen in Verbindung gebracht. Entsprechend ultrastruktureller Beschreibungen beginnt die Autophagie mit der Ausbildung einer aus Doppelmembranen bestehenden Phagophore, welche die abzubauenden im Zytoplasma lokalisierten Organellen umgreift und letztendlich komplett umschließt. Sobald das abzubauende Material komplett umschlossen ist, spricht man von einem Autophagosom, welches mit Lysosomen fusioniert.

Insgesamt könnte somit eine durch Amiodaron-induzierte Apoptose von Alveolarepithelzellen via Induktion von Autophagie ein möglicher Mechanismus sein, über den Amiodaron ein profibrotisches Remodelling einleitet. Unter den Alveolarepithelzellen sind insbesondere die Typ II Pneumozyten sehr vulnerabel für Amiodaron. Sie produzieren das vor allem aus Lipiden bestehende Surfactant und speichern dieses in Form von Lamellenkörperchen, so dass das extrem

lipophile Amiodaron dort akkumulieren kann. Es konnte gezeigt werden, dass bereits der isolierte Schaden von Typ II Pneumozyten ausreicht, um in der Maus einen fibrotischen Umbau in Gang zu setzen. Neben ihrer kritischen Rolle im Surfactant-Metabolismus sind Typ II Pneumozyten für die Regeneration des Alveolarepithels von entscheidender Bedeutung.

Ziel dieses Projektes sollte es sein, Effekte der intratrachealen Applikation von Amiodaron in die Mäuselunge auf Autophagie, intrazellulären Surfactant-Metabolismus und fibrotischen Umbau zu analysieren. Molekularbiologische Marker ließen auf eine deutlich gesteigerte Autophagie in Typ II Pneumozyten nach Verabreichung von Amiodaron schließen. Dies war assoziiert mit einer Akkumulation von intrazellulärem Surfactant, Stressreaktionen von Lysosomen und endoplasmatischem Retikulum sowie Apoptose. Eine gezielte Inhibition der Autophagie konnte in der Zellkultur eine Akkumulation von Surfactantkomponenten (z.B. Surfactant Protein C) und die Apoptose verhindern, was zeigt, dass Autophagie in den Surfactant-Metabolismus eingreift und somit für Apoptose verantwortlich ist.

Zur definitiven Lokalisation und ultrastrukturellen Charakterisierung der Autophagie führten wir eine Immunogold-Markierung von LC3B, einem spezifischen Autophagie-Marker, durch. In den Typ II Pneumozyten der Maus konnte LC3B in der Elektronenmikroskopie (EM) an der limitierenden Membran und im Inneren der Lamellenkörperchen sowohl in der unbehandelten Kontrolle als auch nach Amiodaron-Instillation nachgewiesen werden, wobei die Gold-Markierung nach Amiodaron wesentlich intensiver war (Abbildung 1). Zudem zeigte eine EM-tomografische Analyse mit 3-dimensionaler Rekonstruktion, dass Lamellenkörperchen und Phagophoren bzw. Autophagosomen in Typ II Pneumozyten über Membranen miteinander in Verbindung stehen (Abbildung 2). Diese beiden Befunde lassen vermuten, dass Autophagie-assoziierte Mechanismen zum einen für die Bildung von Lamellenkörperchen von Relevanz sind und zum anderen, dass sich Autophagie-assoziierte Organellen aus Lamellenkörperchen entwickeln können. Als Folge einer exzessiven Autophagie könnte somit auch die Akkumulation von Surfactant in den Typ II Pneumozyten erklärt werden. Damit wäre die Vermehrung von intrazellulärem Surfactant eine Autophagie-induzierte Stressantwort auf das Amiodaron und könnte mit dem Schweregrad der Lungenfibrose korrelieren.

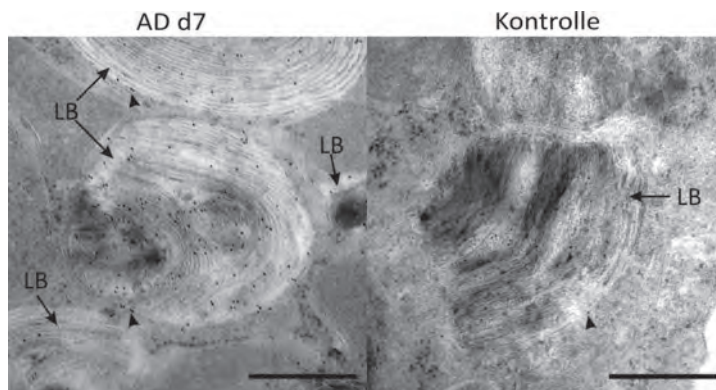


Abb. 1: LC3B Immunogold Markierung einer Kontrolle sowie am Tag 7 nach Amiodaron-Gabe (AD d7). Innerhalb der Lamellenkörperchen (LB) sowie im Bereich der limitierenden Membran (Pfeilspitze) lassen sich Goldpartikel und somit das LC3B präferentiell nachweisen. Messbalken: 0,5µm.

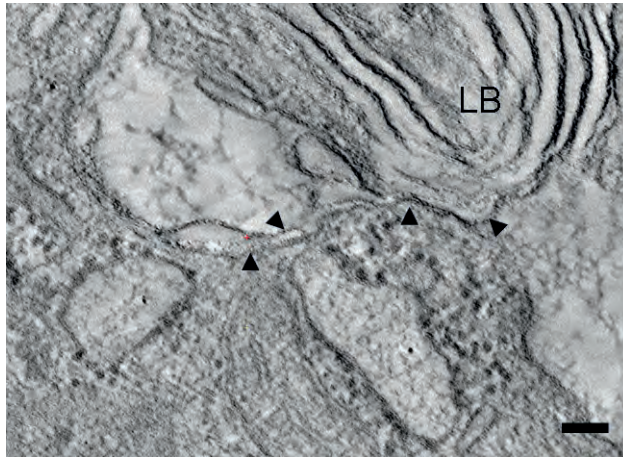


Abb. 2: Der Ausschnitt aus einem Typ II Pneumozyt zeigt ein Lamellenkörperchen (LB) und eine Phagophore in unmittelbarer Nachbarschaft: die Membranen der Phagophore (Pfeilspitzen) stehen in direkter Verbindung mit denjenigen des LB. Messbalken: 100nm.

Um diesen Sachverhalt weiter zu klären, quantifizierten wir die Veränderungen des intrazellulären Surfactantpools und den Schweregrad des profibrotischen interstitiellen Umbaus unter Anwendung Design-basierter stereologischer Verfahren auf licht- und elektronenmikroskopischer Ebene. Die quantitativen morphologischen Untersuchungen wurden 7 und 14 Tage nach erstmaliger Amiodaron-Instillation vorgenommen, da in diesem Zeitraum in diesem Model mit einer Progredienz des fibrotischen Umbaus zu rechnen war. Dabei bestimmten wir die Anzahl von Typ II Pneumozyten (Hyperplasie) und deren mittleres Volumen (Hypertrophie), sowie den Gehalt an Lamellenkörperchen (=intrazellulärer Surfactantpool) pro Typ II Pneumozyt und die mittlere Größe der Lamellenkörperchen. Als Maß für den Schweregrad des fibrotischen Umbaus bestimmten wir die mittlere Dicke der Blut-Gas-Barriere und das Gesamtvolumen an Kollagenfibrillen innerhalb des septalen Gewebes der Lunge.

Bereits am Tag 7 kam es zu einer deutlichen zellulären Hypertrophie der Typ II Pneumozyten, welche bis zum Tag 14 progredient war (Abbildung 3A) und mit einer erheblichen Zunahme des Gesamtvolumens an Lamellenkörperchen pro Typ II Pneumozyt (Abbildung 3B) einherging. Die Blut-Gas-Barriere nahm deutlich an Dicke zu, was auf einen gestörten Gasaustausch schließen lässt (Abbildung 3C). Der Kollagengehalt innerhalb der alveolären Septen zeigte, in Analogie zu den Veränderungen des intrazellulären Surfactantpools, ebenfalls eine progrediente Zunahme von Tag 7 bis Tag 14 (Abbildung 3D). Insgesamt ließ sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Kollagengehalt (Ausmaß der Fibrose) auf der einen Seite und den Veränderungen der Typ II Pneumozyten (mittleres zelluläres Volumen) bzw. den Störungen des intrazellulären Surfactantpools (Gehalt an Surfactant pro Typ II Zelle, mittlere Größe der Lamellenkörperchen) auf der anderen Seite herstellen (Abbildung 4).

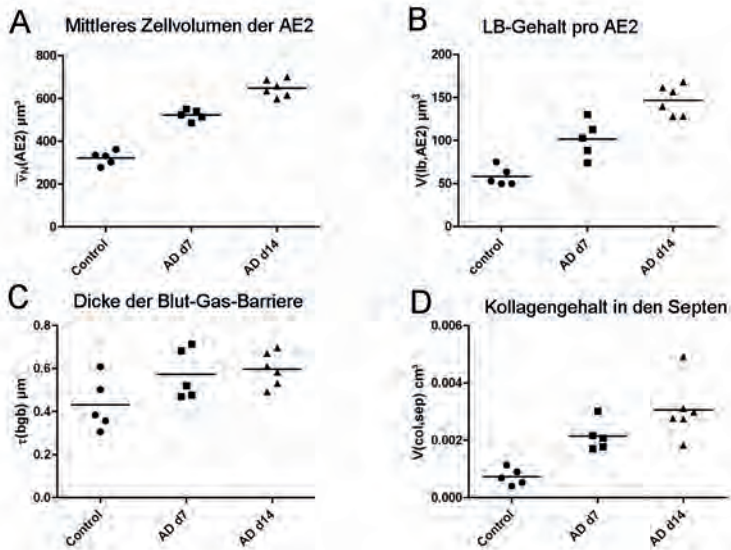


Abb. 3: Stereologische Daten zur Hypertrophie der Typ II Pneumozyten (A), dem Gehalt an Lamellenkörperchen (=intrazellulärer Surfactantpool) pro Typ II Pneumozyt (B), der mittleren Dicke der Blut-Gas-Barriere (C) und dem Gesamtgehalt an Kollagenfibrillen in den alveolären Septen (D). Analysen wurden 7 und 14 Tage (AD d7 bzw. AD d14) nach Amiodaron-Instillation vorgenommen und mit der Kontrolle (Control) verglichen.

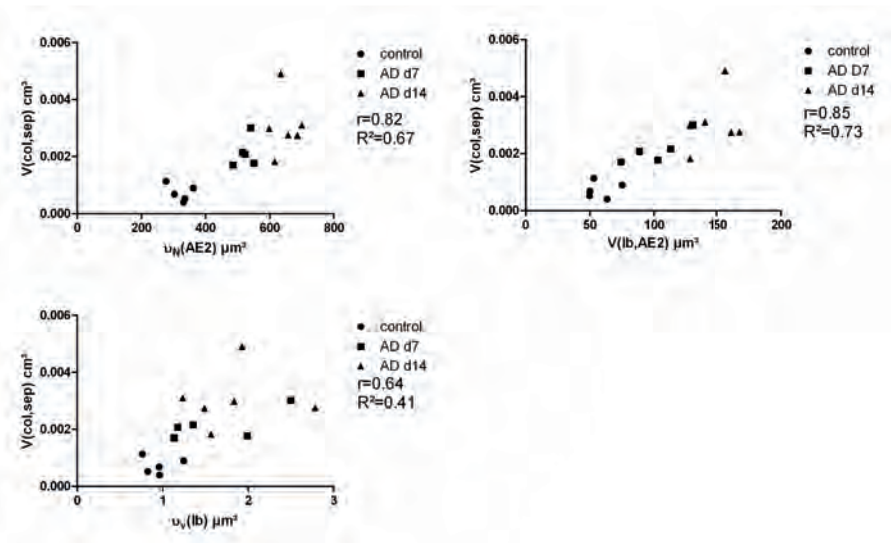


Abb. 4: Korrelationsanalysen zwischen Veränderungen der Typ II Pneumozyten bzw. des intrazellulären Surfactantpools sowie dem Schweregrad der Fibrose (Kollagengehalt). Ein hohes Maß der Korrelation ließ sich zwischen dem Kollagenvolumen und der Hypertrophie der Typ II Pneumozyten (A), dem Gehalt der Lamellenkörperchen pro Typ II Pneumozyt (B) und der mittleren Größe der Lamellenkörperchen (C) finden.

Schlussfolgerungen: Zum ersten Mal konnte somit mittels Immungold-Markierung und EM-Tomographie eine klare Verbindung zwischen Autophagie und dem intrazellulären Surfactantsystem (Lamellenkörperchen) der Typ II Pneumozyten hergestellt werden. Im Kontext der Amiodaron-induzierten Lungenfibrose der Maus waren quantitative Veränderungen der Typ II Pneumozyten sowie des intrazellulären Surfactantpools eng mit dem fibrotischen Umbau korreliert. Unter der Annahme, dass eine gesteigerte Autophagie für die Surfactantakkumulation nach Amiodaron-Instillation verantwortlich ist, kann in diesem Fall das Ausmaß der Störungen im intrazellulären Surfactantpool als möglicher kausaler oder assoziierter Marker für ein profibrotisches Milieu gedeutet werden.

■ Projektleitung: Knudsen, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Günther, Andreas (Prof. Dr. med.), Abteilung für Innere Medizin, Justus-Liebig Universität Gießen; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL))

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

Experimentelle Untersuchungen verschiedener Konservierungsstrategien mit mesenchymalen Stammzellen bei NHBD 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 microscopy in regeneration

■ Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.), Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Grothausmann, Roman (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Imaging-Plattform für Elektronenmikroskopie und Stereologie

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL (PLI))

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, Andre´ (Prof. Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor; Falk, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), IFB-Tx; 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.

Molekulare und Anatomische 3D Charakterisierung interstitieller Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: Kühnel, Mark (Dr. rer. nat.); Förderung: TUI Stiftung

Einfluss von Stromazellen auf T-Lymphozyten während chronischer Colitis

■ Projektleitung: Büttner, Manuela (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

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

Einfluss einer pränatalen Hypoxie und postnatalen Hyperoxie auf die postnatale Lungenentwicklung. Stereologische licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen

■ Projektleitung: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Monz, Dominik (Dr. rer. nat.), Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universität des Saarlandes, Gortner, Ludwig (Prof. Dr. med.), Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universität des Saarlandes

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 (Dr. med.), Kardiologie, Graz, Österreich, Pieske, Burkert (Prof. Dr. med.), Kardiologie, Graz, Österreich

Methodenvergleich zur Förderung topografisch-anatomischer Kompetenzen im anatomischen Unterricht: Sonographie vs. Seminar mit Übungen

■ Projektleitung: Knudsen, Lars (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Adam RJ, Michalski AS, Bauer C, Abou Alaiwa MH, Gross TJ, Awadalla MS, Bouzek DC, Gansemeyer ND, Taft PJ, Hoegger MJ, Diwakar A, Ochs M, Reinhardt JM, Hoffman EA, Beichel RR, Meyerholz DK, Stoltz DA. Air trapping and airflow obstruction in newborn cystic fibrosis piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(12):1434-1441

Arlt T, Grothausmann R, Manke I, Markötter H, Hilger A, Kardjilov N, Tötze C, Banhart J, Kupsch A, Lange A, Hentschel MP, Krüger P, Haumann J, Hartnig C. Tomografische Methoden für die Brennstoffzellenforschung. *Materialprüfung/Materials Testing* 2013;55(3):207-213

Banczyk D, Kalies K, Nachbar L, Bergmann L, Schmidt P, Bode U, Teegen B, Steven P, Lange T, Textor J, Ludwig RJ, Stöcker W, König P, Bell E, Westermann J. Activated CD4(+) T cells enter the splenic T-cell zone and induce autoantibody-producing germinal centers through bystander activation. *Eur J Immunol* 2014;44(1):93-102

Buettner M, Bornemann M, Bode U. Skin tolerance is supported by the spleen. *Scand J Immunol* 2013;77(4):238-245

Cording S, Wahl B, Kulkarni D, Chopra H, Pezoldt J, Buettner M,

Dummer A, Hadis U, Heimesaat M, Bereswill S, Falk C, Bode U, Hamann A, Fleissner D, Huehn J, Pabst O. The intestinal micro-environment imprints stromal cells to promote efficient Treg induction in gut-draining lymph nodes. *Mucosal Immunol* 2014;7(2):359-368

Dettmer S, Schmiedl A, Meyer S, Giesemann A, Pabst R, Weidemann J, Wacker FK, Kirchhoff T. Anatomie im Röntgenbild – Evaluation der integrativen Lehre in der Radiologie. *Röfo* 2013;185(9):838-843

Ebel C, Brandes G, Radtke C, Rohn K, Wewetzer K. Clonal in vitro analysis of neurotrophin receptor p75-immunofluorescent cells reveals phenotypic plasticity of primary rat olfactory ensheathing cells. *Neurochem Res* 2013;38(5):1078-1087

Gazdhar A, Susuri N, Hostettler K, Gugger M, Knudsen L, Roth M, Ochs M, Geiser T. HGF Expressing Stem Cells in Usual Interstitial Pneumonia Originate from the Bone Marrow and Are Antifibrotic. *PLoS One* 2013;8(6):e65453

Gortner L, Monz D, Mildau C, Shen J, Kasoha M, Laschke MW, Rooffs T, Schmiedl A, Meier C, Tutdibi E. Bronchopulmonary

- dysplasia in a double-hit mouse model induced by intrauterine hypoxia and postnatal hyperoxia: closer to clinical features? *Ann Anat* 2013;195(4):351-358
- Hupa KL, Schmiedl A, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Maternal Deprivation Decelerates Postnatal Morphological Lung Development of F344 Rats. *Anat Rec (Hoboken)* 2014;297(2):317-326
- Kirstein MM, Boukouris AE, Pothiraju D, Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Schütt J, Orlik J, Kühnel F, Hegermann J, Manns MP, Vogel A. Activity of the mTOR inhibitor RAD001, the dual mTOR and PI3-kinase inhibitor BEZ235 and the PI3-kinase inhibitor BKM120 in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33(5):780-793
- Kittlmann M, Hegermann J, Goncharov A, Taru H, Ellisman MH, Richmond JE, Jin Y, Eimer S. Liprin-alpha/SYD-2 determines the size of dense projections in presynaptic active zones in *C. elegans*. *J Cell Biol* 2013;203(5):849-863
- Kittlmann M, Liewald JF, Hegermann J, Schultheis C, Brauner M, Steuer Costa W, Wabnig S, Eimer S, Gottschalk A. In vivo synaptic recovery following optogenetic hyperstimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(32):E3007-16
- Knudsen L, Ochs K, Boxler L, Tornøe I, Lykke-Sorensen G, Mackay RM, Clark HW, Holmskov U, Ochs M, Madsen J. Surfactant protein D (SP-D) deficiency is attenuated in humanised mice expressing the Met(11)Thr short nucleotide polymorphism of SP-D: implications for surfactant metabolism in the lung. *J Anat* 2013;223(6):581-592
- Krüger M, Zinne N, Zhang R, Schneider JP, Heckmann A, Haverich A, Petersen C. Multidirectional thoracic wall stabilization: a new device on the scene. *Ann Thorac Surg* 2013;96(5):1846-1849
- Meyer W, Schoennagel B, Kacza J, Busche R, Hornickel IN, Hewicker-Trautwein M, Schnapper A. Keratinization of the esophageal epithelium of domesticated mammals. *Acta Histochem* 2014;116(1):235-242
- Minocchieri S, Knoch S, Schoel WM, Ochs M, Nelle M. Nebulizing poractant alfa versus conventional instillation: Ultrastructural appearance and preservation of surface activity. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(4):348-356
- Mohamed BA, Barakat AZ, Held T, Elkenani M, Mühlfeld C, Manner J, Adham IM. Respiratory Distress and Early Neonatal Lethality in Hspa4/Hspa4 Double Mutant Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;DOI: 10.1165/rcmb.2013-01320C
- Monz D, Tutdibi E, Mildau C, Shen J, Kasoha M, Laschke MW, Roofis T, Schmiedl A, Tschernig T, Bieback K, Gortner L. Human umbilical cord blood mononuclear cells in a double-hit model of bronchopulmonary dysplasia in neonatal mice. *PLoS One* 2013;8(9):e74740
- Mouton WG, Habegger AK, Haenni B, Tschanz S, Baumgartner I, Ochs M. Valve disease in chronic venous disorders: a quantitative ultrastructural analysis by transmission electron microscopy and stereology. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13755
- Mühlfeld C, Schipke J, Schmidt A, Post H, Pieske B, Sedej S. Hypoinnervation is an early event in experimental myocardial remodelling induced by pressure overload. *J Anat* 2013;222(6):634-644
- Omar M, Hansmann F, Kreutzer R, Kreutzer M, Brandes G, Wewetzer K. Cell type- and isotype-specific expression and regulation of beta-tubulins in primary olfactory ensheathing cells and Schwann cells in vitro. *Neurochem Res* 2013;38(5):981-988
- Patra C, van Amerongen MJ, Ghosh S, Ricciardi F, Sajjad A, Novoyatleva T, Mogha A, Monk KR, Mühlfeld C, Engel FB. Organ-specific function of adhesion G protein-coupled receptor GPR126 is domain-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(42):16898-16903
- Piatkowski T, Mühlfeld C, Borchardt T, Braun T. Reconstitution of the myocardium in regenerating newt hearts is preceded by transient deposition of extracellular matrix components. *Stem Cells Dev* 2013;22(13):1921-1931
- Plaass C, Abuharbid G, Waizy H, Ochs M, Stukenborg-Colsman C, Schmiedl A. Anatomical variations of the flexor hallucis longus and flexor digitorum longus in the chiasma plantare. *Foot Ankle Int* 2013;34(11):1580-1587
- Roloff F, Ziege S, Baumgärtner W, Wewetzer K, Bicker G. Schwann cell-free adult canine olfactory ensheathing cell preparations from olfactory bulb and mucosa display differential migratory and neurite growth-promoting properties in vitro. *BMC Neurosci* 2013;14(1):141-2202-14-141
- Schäck LM, Noack S, Weist R, Jagodzinski M, Krettek C, Buettner M, Hoffmann A. Analysis of Surface Protein Expression in Human Bone Marrow Stromal Cells: New Aspects of Culture-Induced Changes, Inter-Donor Differences and Intracellular Expression. *Stem Cells Dev* 2013;22(24):3226-3235
- Schaefer IM, Ströbel P, Thiha A, Sohns JM, Mühlfeld C, Küffer S, Felmerer G, Stepniewski A, Pauli S, Agaimy A. Soft tissue perineurioma and other unusual tumors in a patient with neurofibromatosis type 1. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(12):3003-3008
- Schipke J, Mayhew TM, Mühlfeld C. Allometry of left ventricular myocardial innervation. *J Anat* 2014;224(4):518-526
- Schneider JP, Ochs M. Alterations of Mouse Lung Tissue Dimensions during Processing for Morphometry - A Comparison of Methods. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;306(4):L341-L350
- Schumacher F, Florian S, Schnapper A, Monien BH, Mewis I, Schreiner M, Seidel A, Engst W, Glatt H. A secondary metabolite of Brassicales, 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate, as well as its degradation product, 1-methoxy-3-indolylmethyl alcohol, forms DNA adducts in the mouse, but in varying tissues and cells. *Arch Toxicol* 2014;88(3):823-836
- Stephan M, Suhling H, Schade J, Wittlake M, Tasic T, Klemann C, Pabst R, Jurawitz MC, Raber KA, Hoymann HG, Braun A, Glaab T, Hoffmann T, Schmiedl A, von Hörsten S. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in an animal model of experimental asthma: a matter of dose, route, and time. *Physiol Rep* 2013;1(5):e00095

Timpe M, Wanderka N, Grothausmann R, Banhart J. Distribution of Fe-rich phases in eutectic grains of Sr-modified Al-10 wt.% Si-0.1 wt.% Fe casting alloy. *J Alloys Compounds* 2013;558:18-25

Wittwer T, Madershahian N, Rahmian P, Choi YH, Neef K, Frank K, Müller-Ehmsen J, Ochs M, Mühlfeld C, Wahlers T. Surfactant application in experimental lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(3):355-359

Wrede C, Kokoschka S, Dreier A, Heller C, Reitner J, Hoppert M. Deposition of biogenic iron minerals in a methane oxidizing microbial mat. *Archaea* 2013;2013:102972

Wrede C, Kruenberg V, Dreier A, Reitner J, Heller C, Hoppert M. Detection of Metabolic Key Enzymes of Methane Turnover Processes in Cold Seep Microbial Biofilms. *Geomicrobiol J* 2013;30(3):214-227

Wrede C, Walbaum U, Ducki A, Heieren I, Hoppert M. Localization of Methyl-Coenzyme M reductase as metabolic marker for diverse methanogenic Archaea. *Archaea* 2013;2013:920241

Übersichtsarbeiten

Mühlfeld C, Ochs M. Quantitative microscopy of the lung: a problem-based approach. Part 2: stereological parameters and study designs in various diseases of the respiratory tract. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;305(3):L205-21

Ochs M. Estimating structural alterations in animal models of lung emphysema. Is there a gold standard? *Ann Anat* 2014;196(1):26-33

Ochs M, Mühlfeld C. Quantitative microscopy of the lung: a problem-based approach. Part 1: basic principles of lung stereology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;305(1):L15-22

Tschanz S, Schneider JP, Knudsen L. Design-based stereology: Planning, volumetry and sampling are crucial steps for a successful study. *Ann Anat* 2013;

Abstracts

2013 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Burgdorf, Birte Kristin (Dr. med.): Einfluss der mesenterialen Lymphknoten auf die Immunfunktion der Lamina propria und der Peyerschen Platten des Dünndarms.

Grützner, Daniel (Dr. med.): Einfluss von DPP4-Inhibitoren auf die Surfactantprotein-Expression in Fischer 344 Ratten.

Klinge, Christine (Dr. med. vet.): Quantitative Strukturanalyse der Mäuselunge mit stereologischen Methoden: Korrelation von Micro-CT und Histologie.

Radicke, Anna (Dr. med.): Nahrungsaufnahme und zentrale Neuropeptid-Expression in DPP4-defizienten und Wildtyp-Ratten.

Schwichtenhövel, Florian (Dr. med.): T-Zell-Funktionen bei genetischer und pharmakologisch induzierter CD26DPP4-Defizienz.

Tasic, Tihana (Dr. rer. nat.): Differential influence of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) deficiency in allergic contact dermatitis and OVA-induced asthma.

Wittlake, Mareike (Dr. med.): Expression der Surfactantproteine A und D und Entzündungsstatus im Asthma-Modell der F344 Ratte nach dreifacher Challenge unter Einfluss von CD26-Inhibitoren.

Zientara, Alicja (Dr. med.): Einfluss einer CD26DPP4-Defizienz im Endotoxin-Modell der Fischer Ratte.

Wissenschaftspreise

Grothausmann, Roman (Dr. rer. nat.): Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Elektronenmikroskopie für die Dissertation "Untersuchung von Werkstoffen für die Katalyse mit Elektronentomographie".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bode, Ulrike (PD Dr. rer. nat.): Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

Knudsen, Lars (Prof. Dr. med.): Gutachter für diverse Zeitschriften.

Mühlfeld, Christian (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“; Adjunct Professor an der University of Saskatchewan, Kanada; Koordinator der Imaging-Plattformen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Teil Mikroskopie) und des Exzellenzclusters REBIRTH; Vertrauensdozent der Stiftung der Deutschen Wirtschaft; Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

Schmiel, 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 • www.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Am 1. September 2009 startete die vom Niedersächsischen Wissenschaftsminister verliehene Seniorprofessur „Forschung 65 plus“ mit dem Namen „Immunmorphologie“ für drei Jahre.

Die Professur wurde im Juni 2013 vom MWK bis zum 30.09.2015 verlängert. 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, was 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. Durch Injektion des Wachstumsfaktors VEGF-C ins Drainagegebiet konnte eine verbesserte Regeneration dokumentiert werden. Da es sich um eine Auto-plantation 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.), Schindewolffs, Lia (Dr. med. vet. Tierarzt), Immunmorphologie; Kooperationspartner: Hadamitzky, Catharina (Dr. med.), Plastische- Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin, Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Kleintier MRT, Bruns, Frank (Dr. med.), Klin. Radiotherapie und spez. Onkologie; Büttner, Manuela (Dr. rer. nat.), Funktionelle und Angewandte Anatomie, Breves, Gerd (Prof. Dr. med. vet.), Physiologie Tierärztliche Hochschule; Förderung: DFG Normalverfahren (Pa240/10-1), Gesellschaft der Freunde der MHH

Weitere Forschungsprojekte

Bronchus-assoziiertes Gewebe (BALT) beim Kaninchen. Abhängigkeit vom mikrobiellen Status

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

Bau und Funktion lymphatischer Organe beim Kamel und Wasserbüffel

■ Projektleitung: Zidan, Mohamed (Prof. Dr. med. vet.), Dept. Histology, Vet. University Alexandria, Ägypten;
Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.)

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 (Prof. Dr. med.), Rechtsmedizin MHH; Bode-Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Rechtsmedizin MHH; 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;
Förderung: California Primate Centre, Davis, California

Arterienvarietäten in der Röntgendiagnostik

■ Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Klages, Sabrina (Dr. med.) Radiologie MHH; 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 (Dr. rer. biol. hum. Dipl. soz.); Fischer, Volkhard (Dr. phil./ Privatdozent), 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 (Dr. rer. biol. hum. Dipl. soz.), Studiendekanat MHH

Lymphfluss durch den Lymphknoten

■ Projektleitung: Blum, Katrin (Dr. med.) Radiologie/Universität Düsseldorf; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.)

Lymphozytensubpopulationen in lymphatischen Organen des Schweins

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Saalmüller, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Veterinärmedizinische Universität Wien

Die postkapillaren Venulen im Lymphknoten (HEV) des Schweins

■ Projektleitung: Singh, Baljit (Prof.), Veterinary College Saskatoon, Kanada; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Dettmer S, Schmiedl A, Meyer S, Giesemann A, Pabst R, Weidemann J, Wacker FK, Kirchhoff T. Anatomie im Röntgenbild – Evaluation der integrativen Lehre in der Radiologie. *Röfo* 2013;185(9):838-843

Hupa KL, Schmiedl A, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Maternal Deprivation Decelerates Postnatal Morphological Lung Development of F344 Rats. *Anat Rec (Hoboken)* 2014;297(2):317-326

Stephan M, Suhling H, Schade J, Wittlake M, Tasic T, Klemann C, Pabst R, Jurawitz MC, Raber KA, Hoymann HG, Braun A, Glaab T, Hoffmann T, Schmiedl A, von Hörsten S. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in an animal model of experimental asthma: a matter of dose, route, and time. *Physiol Rep* 2013;1(5):e00095

Tschernig T, Kasper M, Pabst R. Open discussion about a problematical eponym. *Thorax* 2013;68(5):489-490

Abstracts

2013 wurden 4 Abstracts publiziert.

Promotionen

Heinrich, Kathrin Christiane (Dr. med.): Effekte des HDL von Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Vergleich zu gesunden Probanden auf die endotheliale NO-Synthase: Rolle der HDL-assoziierten Paraoxonase-1.

Paulmann, Volker (Dr. rer. biol. hum.): Geschlechterunterschiede bei Studierenden im Fach Medizin hinsichtlich der Bewertung des Studiums und des Berufseinstiegs.

Auszeichnungen

Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.): Verleihung der Ehrendoktorwürde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.): Vertrauensdozent der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der MHH.

Institut für Neuroanatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

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

- Keywords: BIOHYBRID, Nervenimplantate, FGF-2; dopaminerge Neurone, Nervenregeneration, Spinale Muskelatrophie, Amyotrophe Lateralsklerose, Nerveninterponat, Neuroinfektion, Synuclein

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 therapeutische 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). Am Institut für Neuroanatomie wird ein EU-Konsortium koordiniert, das Chitosan-basierte periphere Nerveninterponate - angereichert mit luminalen Strukturgebern sowie neurotrophen Faktoren und/oder gentechnisch modifizierten Zellen - entwickelt.

Forschungsprojekte

Entwicklung alternativer Nervenimplantate auf Chitosan-Basis

Bei Berufs-, Haushalts- und Freizeitunfällen kann es zu Zerrungs- und/oder Durchtrennungstraumata peripherer Nerven kommen. Die entstandenen Defektstrecken werden üblicherweise durch autologe Nervenimplantationen überbrückt. Doch dadurch entstehen neue Verletzungen und funktionelle Ausfälle der Spendernerven. Außerdem ist körpereigenes Ersatzmaterial nur begrenzt verfügbar. Künstliche Nervenleitschienen könnten hier Abhilfe schaffen, bisher war der durch biodegradierbare Nervenleitschienen erreichte Therapieerfolg aber nicht mit dem durch den körpereigenen Gewebeersatz erzielten vergleichbar.

Chitosan ist ein natürliches Biopolymer, das durch Hydrolyse aus dem in Krabbenpanzern enthaltenen Chitin gewonnen wird. Aufgrund seiner guten Biokompatibilität, Biodegradierbarkeit und einer geringen Toxizität ist Chitosan ein interessantes Ausgangsmaterial für Tissue Engineering-Ansätze für unterschiedliche Organe. Bei der Entwicklung bioartifizieller Nervenimplantate kommt es zunächst darauf an, die Verbindung zwischen durchtrennten Nervenenden wiederherzustellen. Zu diesem Zweck sind hohle Röhrchen aus unterschiedlichen Biomaterialien (z. B. Kollagen oder Polycaprolacton) kommerziell erhältlich. Diese haben aber, aufgrund uneinheitlicher Therapieergebnisse, bisher keine umfassende Akzeptanz im klinischen Einsatz gefunden.

Unsere Arbeitsgruppe bearbeitet seit etlichen Jahren Projekte, in denen die notwendigen Komponenten zur Förderung der peripheren Nervenregeneration durch bioartifizielle Implantate genauer identifiziert und Biomaterialien zur Herstellung neuartiger Implantate geprüft werden. Dabei verfolgen wir sowohl zell-basierte als auch materialwissenschaftliche Ansätze. Wir haben dazu Protokolle etabliert und grundlegende *in vivo* Experimente durchgeführt, auf deren Basis die Transplantation von *in vitro* gentechnisch veränderten, autologen adulten Schwann-

Zellen möglich wird. Die Translation unserer Studienergebnisse auf die Anwendung beim Menschen wird dabei durch die Verwendung von Primär-Zell-Kulturen aus der, in den letzten Jahren am Institut für Neuroanatomie eingerichteten, humanen Schwann-Zell-Bank erleichtert.

Aktuelle Studien auf dem Gebiet der materialwissenschaftlichen Ansätze werden vor allem im Rahmen des durch die Europäische Kommission geförderten Projektes BIOHYBRID durchgeführt (FP7-HEALTH-Programm). Das Projekt wird von Frau Professor Grothe am Institut für Neuroanatomie koordiniert und vereinigt zehn Partner aus europäischen Ländern (Deutschland, Italien, Portugal, Schweden und Spanien) und dem assoziierten Israel. In dem Konsortium ist es möglich, auf der Basis von hohlen Chitosan-Röhrchen die Entwicklung komplexer Nervenimplantate voranzutreiben und umfassende, multidisziplinäre prä-klinische Studien in vitro und in vivo durchzuführen.

Unter der Leitung des Teams des Institutes für Neuroanatomie wurden Chitosan-Röhrchen mit unterschiedlichen Azetylierungsgraden zur Überbrückung eines 10 mm langen Nervendefektes im Nervus ischiadicus adulter Ratten eingesetzt. Mittels quantitativer RT-PCR und Western Blot konnten wir belegen, dass die Implantation der Chitosanröhrchen die physiologische Regulation neurotropher Faktoren nicht beeinflusst. Im Verlauf von 13 Wochen erreichte die elektromyographisch beurteilte wiederhergestellte Muskelfunktion ein mit der Kontrollbedingung (reverses autologes Nerventransplantat) vergleichbares Niveau. Umfassende histologisch-morphometrische Untersuchungen zeigten aber einen deutlichen Unterschied zwischen den verwendeten Röhrchen. Chitosanröhrchen mit einem hohen Azetylierungsgrad von ca. 20% zeigten einen, für den in Regeneration befindlichen Nerven, bedrohlich schnellen Abbau und damit verbundene gewebliche Abstoßungsreaktionen. Chitosanröhrchen mit einem niedrigen Azetylierungsgrad von ca. 1% induzierten im Gegensatz zu dem gewünschten Längenwachstum regenerierender Nervenfasern eine erhöhte Ausbildung axonaler Seitenäste. Die im Herbst 2013 in Biomaterials publizierte Ergebnisse bilden die Basis für alle weiteren Studien im Rahmen des Biohybrid-Projektes und für erste klinische Studien, die für das Jahr 2014 geplant sind. Hierfür werden die am besten evaluierten Chitosanmaterialien mit mittlerem Azetylierungsgrad (ca. 5%) eingesetzt.

Die Verknüpfung der neuartigen Feinmodulationstechniken des Chitosans mit Ansätzen zur Zelltransplantation wird ebenfalls im Rahmen des Projektes weiter verfolgt. In vitro konnten wir zeigen, dass Chitosanfilme (Azetylierungsgrad ca. 5%) das Neuriten-Wachstum von sensiblen Nervenzellen im stärkeren Ausmaß erlauben als übliches Zellkultursubstrat. Gleichzeitig können die Filme mit primären adulten Ratten-Schwann-Zellen in gemischter Kultur mit Ratten-Knochenmark-Stammzellen besiedelt werden. Diese Besiedlung mit zwei unterschiedlichen unterstützenden Zelltypen verstärkte das Neuritenwachstum erneut signifikant (Arbeiten zur Publikation in Tissue Engineering Part A angenommen). Diese Untersuchungen bilden die Basis für die Weiterentwicklung der inneren Ausgestaltung der Chitosanröhrchen, die es erlauben soll, auch eine langstreckige Rekonstruktion von Nervendefekten zu adressieren.

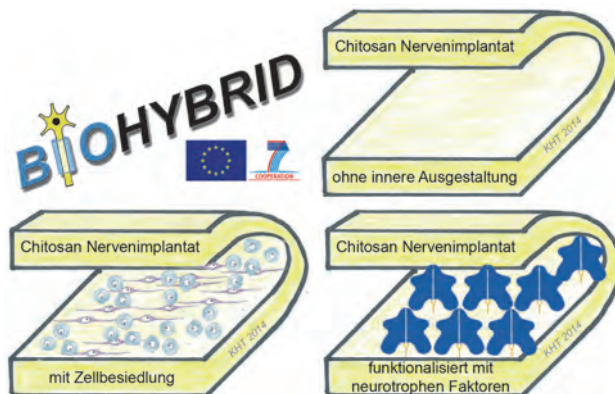


Abb. 1: Zukünftige Projekte befassen sich entsprechend mit Optionen zur dreidimensionalen Ausgestaltung der Chitosanröhrchen und einer Funktionalisierung durch Zellbesiedlung oder mit neurotrophen Faktoren, wie exemplarisch in Abbildung 1 dargestellt.

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.) und Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Europäisches BIOHYBRID consortium; Förderung: EU-FP7-HEALTH-2011 grant agreement no 278612 (BIOHYBRID)

Weitere Forschungsprojekte

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 und Entwicklung einer Therapie 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.), Klinik für Neurologie/MHH; 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.), Institut für Toxikologie/MHH; Förderung: Stiftung Sybille Assmus

Axonal damage after infection - cellular mechanisms and signaling

■ Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: Niedersachsen Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)

Validierung Neurotropher Faktoren zum Schutz dopaminergener Neurone im alpha-Synuclein Modell

■ Projektleitung: Ratzka, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

Funktionelle, molekulare und morphologische Evaluation im Morbus Parkinson Rattenmodell nach intrastriateller Transplantation gentechnisch modifizierter neuronaler Progenitorzellen bzw. differenzierter induzierter pluripotener Stammzellen

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Neurochirurgie, Klinik für Neurologie, Inst. für Neurophysiologie/MHH; Förderung: Cusanuswerk

Originalpublikationen

Behrens P, Glasmacher B, Duda S, Haastert-Talini K. Preparation and Analysis of PCL Spun Chitosan Scaffolds as Guidance Channels for Peripheral Nerve Regeneration. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4062

Effenberg A, Klein A, Gibb R, Carroll C, Baumgärtner W, Grothe C, Ratzka A. Adult hemiparkinsonian rats do not benefit from tactile stimulation. *Behav Brain Res* 2013;261C:97-105

Förthmann B, van Bergeijk J, Lee YW, Lübber V, Schill Y, Brinkmann H, Ratzka A, Stachowiak MK, Hebert M, Grothe C, Claus P. Regulation of neuronal differentiation by proteins associated with

nuclear bodies. *PLoS One* 2013;8(12):e82871

Gierthmuehlen M, Freiman TM, Haastert-Talini K, Mueller A, Kaminsky J, Stieglitz T, Plachta DT. Computational tissue volume reconstruction of a peripheral nerve using high-resolution light-microscopy and reconstruct. *PLoS One* 2013;8(6):e66191

Haastert-Talini K, Geuna S, Dahlin LB, Meyer C, Stenberg L, Freier T, Heimann C, Barwig C, Pinto LF, Raimondo S, Gambarotta G, Samy SR, Sousa N, Salgado AJ, Ratzka A, Wrobel S, Grothe C. Chitosan tubes of varying degrees of acetylation for bridging peripheral nerve defects. *Biomaterials* 2013;34(38):9886-9904

Hensel N, Stockbrügger I, Rademacher S, Broughton N, Brinkmann H, Grothe C, Claus P. Bilateral crosstalk of rho- and extracellular-signal-regulated-kinase (ERK) pathways is confined to an unidirectional mode in spinal muscular atrophy (SMA). *Cell Signal* 2013;26(3):540-548

Kuhnert S, Meyer C, Koch M. Involvement of cannabinoid receptors in the amygdala and prefrontal cortex of rats in fear learning, consolidation, retrieval and extinction. *Behav Brain Res* 2013;250:274-284

Lee YW, Stachowiak EK, Birkaya B, Terranova C, Capacchietti M, Claus P, Aletta JM, Stachowiak MK. NGF-Induced Cell Differentiation and Gene Activation Is Mediated by Integrative Nuclear FGFR1 Signaling (INFS). *PLoS One* 2013;8(7):e68931

Müller M, Diensthuber RP, Chizhov I, Claus P, Heissler SM, Preller M, Taft MH, Manstein DJ. Distinct Functional Interactions between Actin Isoforms and Nonsarcomeric Myosins. *PLoS One* 2013;8(7):e70636

Rumpel R, Alam M, Klein A, Özer M, Wesemann M, Jin X, Krauss JK, Schwabe K, Ratzka A, Grothe C. Neuronal firing activity and gene expression changes in the subthalamic nucleus after transplantation of dopamine neurons in hemiparkinsonian rats. *Neurobiol Dis* 2013;59:230-243

Sun H, Benardais K, Stanslowsky N, Thau-Habermann N, Hensel N, Huang D, Claus P, Dengler R, Stangel M, Petri S. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells and MSC conditioned medium in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)-in vitro evidence from primary motor neuron cultures, NSC-34 cells, astrocytes and microglia. *PLoS One* 2013;8(9):e72926

Übersichtsarbeiten

Gnavi S, Barwig C, Freier T, Haastert-Talini K, Grothe C, Geuna S. The use of chitosan-based scaffolds to enhance regeneration in the nervous system. *Int Rev Neurobiol* 2013;109:1-62

Haastert-Talini K. Ganglion spirale cochleae - das Schneckenanglion. *Sprache Stimme Gehör* 2013;37(4):171

Haastert-Talini K, Grothe C. Electrical stimulation for promoting peripheral nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol* 2013;109:111-124

Schrimpf C, Haastert-Talini K, von Falck C, Rustum S, Wilhelmi M, Teebken OE. High sport sneakers may lead to peripheral artery occlusion in Zumba® dancers. *Vasa* 2014;43(1):78-80

Buchbeiträge, Monografien

Geuna S, Haastert-Talini K, Navarro X. The nerve trunk in injury and during regeneration. In: Dahlin LB, Leblebicioğlu G Current Treatment of Nerve Injuries and Disorders. Istanbul: Palme Publ., 2013. S. 51-61 (Federation of European Societies for Surgery of the Hand Instructional Courses; 2013)

Abstracts

2013 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Förthmann, Benjamin (Dr. rer. nat.): The molecular pathology of the neurodegenerative disease Spinal Muscular Atrophy: role of nuclear complexes and nuclear body regulation.

Kalve, Ieva (PhD): The co-layer method as an efficient way for neurotrophic factor release by transplanted genetically modified neuronal progenitor cells in a rat model of Parkinson's disease: Analysis of morphological and functional integration.

Özer, Meltem (Dr. rer. nat.): Charakterisierung genetisch modifizierter dopaminerg Progenitorzellen in vitro und in situ - immunzytochemische, biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen.

Rumpel, Regina (Dr. med. vet.): Morphological and functional integration and survival of intrastriatal dopamine grafts in a rat model of Parkinson's disease.

Master

Lübben, Verena (M.Sc. Biochemie): Axonale Degeneration bei der Spinalen Muskelatrophie: Die Rolle von Profilin.

Rademacher, Sebastian (M.Sc. Biochemie): Regulation of the Rho-kinase (ROCK) pathway in the neurodegenerative disease amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Bachelor

Broughton, Natasha (B.Sc. Biologie): Regulation der ROCK- und ERK-Signalwege bei der Spinalen Muskelatrophie.

Stipendien

Effenberg, Anna (Tierarzt): Doktoranden-Stipendium, das Cusanuswerk - bischöfliche Studienförderung.

Hensel, Niko (Dipl.-Biochem.): Doktoranden-Förderung, die Studienstiftung des Deutschen Volkes.

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

Özer, Meltem (Dipl.-Biol.): Reisestipendium, NECTAR/INTR

Rumpel, Regina (Tierärzt): Reisestipendium, NECTAR/INTR

Wissenschaftspreise

Claus, Peter (Prof. Dr.): Lehrpreis der Studierendenschaft der Medizinischen Hochschule Hannover für das 2. Studienjahr Zahnmedizin (bezogen auf den Unterricht in der Makroskopischen und Mikroskopischen Anatomie).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Vorsitzende 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 Organisationen der Forschungsförderung; gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale; Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten von Patientenorganisationen.

ANATOMIE

Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für Forschungsförderung und diverse Fachjournale.

Ratzka, Andreas (Dr. rer. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale.

Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Ernst Ungewickell

Tel.: 0511/532-6744 • E-Mail: Ungewickell.Ernst@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/zellbiologie/

■ Keywords: Anatomie, Adaptoren, Bin 1, Biokompatibilität, Clathrin, Detergenz-resistente Membranen, Implantate, Medicalschoolbook, MHC I, Regeneration, Virus, Zellbiologie

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses der Abteilung stehen

- 1) die Aufklärung der Mechanismen bei der Clathrinkäfigbildung;
- 2) die Entwicklung nanobiotechnologischer Ansätze zur Nutzung von Clathrinnetzwerken auf Oberflächen;
- 3) Untersuchungen von Transportvorgängen bei der Antigenprozessierung;
- 3) Aufklärung der Funktion von Clathrin und Adaptoren bei der Phagozytose;
- 4) Modularität der in vivo stattfindenden Umbauprozesse durch Wahl der Implantatmaterialien, Berücksichtigung der lokal vorliegenden Zug- und Druckkräften und gezielte Eingriffe in das Immunsystem;
- 5) Untersuchungen zur Funktion von Amphiphysin in der Niere.

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

Forschungsprojekte

Charakterisierung von Clathringittern auf Festphasen und biologischen Membranen

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 deren Liganden finden auch Viren und Bakterien über die Clathrin-vermittelte Endozytose ihren Weg in die Zelle. Clathrin ist ein sehr gut charakterisiertes Protein, das in allen eukaryotischen Zellen nachweisbar ist. Es setzt sich aus drei großen, sogenannten „schweren“ und drei 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. das Protein Epsin an die innere Seite der Zellmembran.

Wir haben ein experimentelles System entwickelt, mit dem gezeigt werden konnte, dass die Energie, die bei der Polymerisation von Clathrin freigesetzt wird, ausreicht, um Modellmembranen zu deformieren. Unter bestimmten Bedingungen ist sogar die Freisetzung von artifiziellen Clathrin-bedeckten Vesikeln möglich (Dannhauser and Ungewickell, Nat Cell Biol 14, 634–639, 2012) Im Verlauf des letzten Jahres hat sich unser Fokus von Liposomen hin zu festen, nicht deformierbaren Oberflächen unterschiedlicher Krümmungen verlagert. Diese ließen sich mit Hilfe von Epsin, das wiederum als Adaptor fungierte, mit regelmäßigen polygonalen Gittern überziehen (Abbildung 1A). Die Stabilität der Gitter ist eine Funktion der Krümmung der Oberfläche, wobei sich konvex-geformte Oberflächen als die am stabilsten erweisen. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Schaap (III. Physikalisches Institut der Universität Göttingen) haben wir die Struktur planarer Clathringitter in Flüssigkeit auf festen planaren Oberflächen mittels hochauflösender Rasterkraftmikroskopie untersucht. Die Abbildungen 1 B & C zeigen ein auf den erhobenen Strukturdaten basierendes Modell eines Clathringitters. Aus den neuen Strukturdaten erhielten wir auch Hinweise auf eine bisher nicht erkannte

Funktion der leichten Ketten von Clathrin. Diese besteht in einer mechanischen Versteifung der Clathringitter. Mit unserem Liposomenmodell konnten wir bestätigen, dass Clathrin Lipidmembranen mit hoher Biegesteifigkeit nur dann deformieren können, wenn das Clathrin leichte Ketten enthält.

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. 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. 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. Dies könnte die Möglichkeit bieten, den Inhalt von Liposomen effizient in einheitliche Vesikel zu „verpacken“. So könnten nicht nur Wirkstoffe inkorporiert werden, sondern ganze Enzymkomplexe. Das Verhältnis von Membranoberfläche pro Wirkstoff/ Enzymkomplex würde so deutlich verbessert werden.

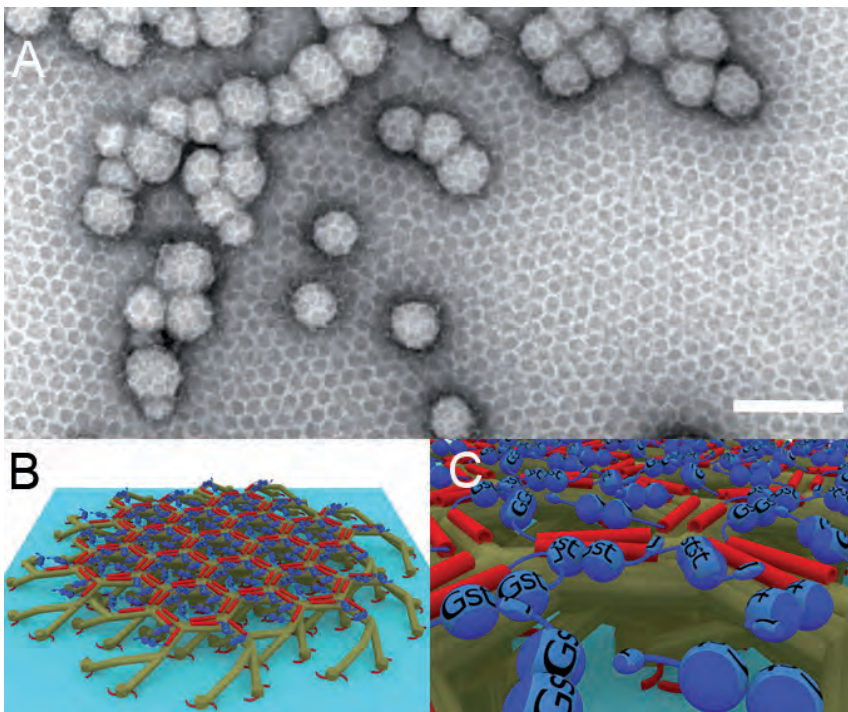


Abb. 1: Clathringitter auf festen Oberflächen. (A) Elektronenmikroskopische Aufnahme von negativ kontrastierten Clathringittern auf flachen und gekrümmten (konvexen) nicht-deformierbaren Oberflächen. Maßstabsbalken: 200 nm (B) Dreidimensionales Modell eines flachen Clathringitters konstruiert von M. Breyvogel, (Zentrale Forschungswerkstätten der MHH), basierend auf Elektronenmikroskopie und AFM-Daten (III. Physikalisches Institut der Universität Göttingen). Titan: Clathrin schwere Kette; Rot, zylindrisch: Clathrin leichte Kette; lila: GST-GST-Heterodimer (C) Detailsicht des flachen Clathringitters mit GST-System zur Koordination beliebiger Moleküle am Gitter.

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 (Abbildung 1 B & C). Im Gitter stehen N-, sowie der C-terminale Segmente der leichten Ketten als unstrukturierte und daher flexible Bindungspartner, oder Anknüpfungspunkte zur Verfügung. Mit Hilfe des im Modell illustrierten GST-Systems (Abbildung 1 C) lassen sich Enzyme oder andere Moleküle als GST-Fusionsproteine über die GST-GST-Dimerisierung einfach und quantitativ am Gitter koordinieren. 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: Dannhauser, Philip (Dr.rer.nat.), Ungewickell, Ernst (Prof. Dr.rer.nat.); Kooperationspartner: Schaap, Iwan (Dr.), Platen, Mitja, III. Physikalisches Institut der Universität Göttingen

Weitere Forschungsprojekte

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Zellbiologie von alpha- und beta-Herpesviren

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr.rer.nat.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr.rer.nat.), Messerle, Martin (Prof. Dr.rer.nat.), Institut für Virologie; Bailer, Susanne (PD Dr.rer.nat.), Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik IGVT, Universität Stuttgart; Ruzsics, Zsolt (Prof. Dr.rer.nat.), Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München; Diefenbach, Russel (PhD), Westmead Millennium Institute, Westmead, Australia; Förderung: bei den Kooperationspartnern

Ultrastrukturelle Untersuchungen zur Biokompatibilität von Bioverit II-Implantaten mit einer neuartigen Silbersilikatbeschichtung im Mittelohr von Kaninchen

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Duda, Franziska, Prenzler, Nils (Dr.med.), Lenarz, Thomas (Prof. Prof. Dr.med.), HNO-Klinik; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Institut für anorganische Chemie, LUH; Förderung: DFG (SFB599 - Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen)

Ultrastrukturelle Untersuchungen zur Autophagie bei induzierten monogenen Defekten im hämatopoetischen System von Mäusen

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Kotlarz, Daniel (Dr.med.), Klein, Christoph (Prof. Dr.med. Dr.sci.nat.), Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Bin 1 (Amphiphysin 2): Charakterisierung, Lokalisation und Funktion im Nierenepithel

■ Projektleitung: Groos, Stephanie (Dr.med.); Beteiligte Wissenschaftler: Bargsten, Anna (Ärztin), Dannhauser, Philip (Dr.rer.nat.), Wittrock, Inga Mayte (Ärztin); Kooperationspartner: Münster-Kühnel, Anja (Dr.), Weinhold, Birgit (Dr.), Institut für Zelluläre Chemie

Blended Learning im Studium der Humanmedizin: Auswertung des Einsatzes des "Medicalschoolbook Zellbiologie" an der Medizinischen Hochschule Hannover

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

Modulation der Membrandomänenassoziation und Endozytose von MHC I durch Oligomerisierung

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

Extraktion ähnlicher Gruppen detergentresistenter Membranen durch unterschiedliche Detergenzien

■ Projektleitung: Lindner, Robert (Dr. rer. nat.); Mitarbeiter: Möller, Hanna; Szarozzyk, Malgorzata (B.Sc.)

AP-2 Adapter und Clathrin-abhängige Membrankrümmungen

■ Projektleitung: Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.), beteiligte Wissenschaftler: Lindner, Robert (Dr.rer.nat), Dannhauser, Philip (Dr.rer.nat); Kooperationspartner: Owen, David (Prof. Dr.), Kelly, Bernard (Dr.), University of Cambridge, Großbritannien; Förderung: bei den Kooperationspartnern

Originalpublikationen

Albrecht UV, von Jan U, Sedlacek L, Groos S, Suerbaum S, Vonberg RP. Standardized, App-Based Disinfection of iPads in a Clinical and Nonclinical Setting: Comparative Analysis. *J Med Internet Res* 2013;15(8):e176

Breibart A, Scharf GM, Duncker D, Widera C, Gottlieb J, Vogel A, Schmidt S, Brandes G, Heuft HG, Lichtinghagen R, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J, Heineke J. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One* 2013;8(11):e80454

Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Yun H, Görlich K, Wichmann M, Schwarzer A, Preller M, Thol F, Meyer J, Haemmerle R, Struys EA, Jansen EE, Modlich U, Li Z, Sly LM, Geffers R, Lindner R, Manstein DJ, Lehmann U, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutant IDH1 promotes leukemogenesis in vivo and can be specifically targeted in human AML. *Blood* 2013;122(16):2877-2887

Ebel C, Brandes G, Radtke C, Rohn K, Wewetzer K. Clonal in vitro analysis of neurotrophin receptor p75-immunofluorescent cells reveals phenotypic plasticity of primary rat olfactory ensheathing cells. *Neurochem Res* 2013;38(5):1078-1087

Omar M, Hansmann F, Kreutzer R, Kreutzer M, Brandes G, Wewetzer K. Cell type- and isotype-specific expression and regulation of beta-tubulins in primary olfactory ensheathing cells and Schwann cells in vitro. *Neurochem Res* 2013;38(5):981-988

Scharf M, Neef S, Freund R, Geers-Knörr C, Franz-Wachtel M, Brandis A, Krone D, Schneider H, Groos S, Menon MB, Chang KC, Kraft T, Meissner JD, Boheler KR, Maier LS, Gaestel M, Scheibe RJ. Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinases 2 and 3 Regulate SERCA2a Expression and Fiber Type Composition To Modulate Skeletal Muscle and Cardiomyocyte Function. *Mol Cell Biol* 2013;33(13):2586-2602

Schilling T, Brandes G, Tudorache I, Cebotari S, Hilfiker A, Meyer T, Biskup C, Bauer M, Waldmann KH, Bach FW, Haverich A, Hassel T. In vivo degradation of magnesium alloy LA63 scaffolds for temporary stabilization of biological myocardial grafts in a swine model. *Biomed Tech (Berl)* 2013;58(5):407-416

Abstracts

2013 wurden 7 Abstracts publiziert.

Promotionen

Deblitz, Björn (Dr. med.): Analyse von Einflussfaktoren auf die Rehabilitation von Endometriose-Patientinnen.

Wissenschaftspreise

Dannhauser, Philip (Dr.rer.nat.): Hans-Heinrich Niemann-Preis.

Institut für Molekular- und Zellphysiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Bernhard Brenner

Tel.: 0511/532-6397 • E-Mail: Brenner.Bernhard@MH-Hannover.de • www.mh-hannover.de/molzell.html

- Keywords: Motorproteine, Myosine, Kinesine, Dynein, Mikrotubuli, Tau-Protein, Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie, Funktionsanalysen an individuellen Molekülen, TIRF-Mikroskopie, Optische Pinzette

Forschungsprofil

Die molekularen Grundprinzipien der Funktion sog. Motorproteine stehen im Zentrum der wissenschaftlichen Interessen des Instituts. Diese Motorproteine treiben praktisch alle bekannten Bewegungs- und Transportprozesse an. Dazu gehören intrazelluläre Transportphänomene, Formänderungen von Zellen sowie verschiedensten Arten der Fortbewegung von Zellen und Organismen. Für die vielfältigen Transport- und Bewegungsphänomene sind Motorproteine aus drei Familien verantwortlich, den Myosinen, die mit Aktinfilamenten interagieren, sowie den Dyneinen und Kinesinen, die Kräfte und Bewegungen im Zusammenspiel mit Mikrotubuli erzeugen.

In jüngerer Zeit rückte die Relevanz dieser Motorproteine bei Erkrankungen in das Zentrum des Interesses des Instituts. Zu Erkrankungen, die auf Veränderungen in den Motorproteinen selbst oder assoziierten Proteinen beruhen, gehören z.B. die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie (FHC oder HCM), degenerative Erkrankungen der Motoneurone, die Alzheimer-Demenz oder die Metastasierung von Tumoren.

Ziel des neuen Schwerpunktes unserer Forschung ist aufzuklären, wie Mutationen in Motorproteinen oder assoziierten Proteinen deren molekulare Funktionsprinzipien verändern und zu entsprechenden Krankheitsbildern führen. Ein Fokus ist die Aufklärung direkter funktioneller Auswirkungen von Punktmutationen in der β -kardialen schweren Kette von Myosin 2, die zum Bild der familiären hypertrophen Kardiomyopathie (FHC) führen. Die Aufklärung direkter funktioneller Auswirkungen FHC-assoziiierter Mutationen kann einerseits Ansatzpunkte für korrigierende Beeinflussung der primären Funktionsstörungen und des resultierenden Krankheitsbildes eröffnen, andererseits erlauben sie Einblick in die molekularen Funktionsprinzipien der Motorproteine.

Neben den funktionellen Auswirkungen solcher Mutationen stellen wir uns der Frage, wie verschiedene Punktmutationen, auch in anderen sarkomerischen und nicht-sarkomerischen Proteinen, zum FHC-Phänotyp führen. Richtungsweisend war die von uns gemachte Beobachtung, dass durch FHC-assoziierte Punktmutationen verursachte funktionelle Veränderungen von Faser zu Faser bzw. von Zelle zu Zelle im M. soleus bzw. im Myokard betroffener Patienten sehr unterschiedlich ausgeprägt sind. Manche Zellen zeigen sogar völlig der Norm entsprechende Funktion. Inzwischen konnten wir zeigen, dass entsprechend dieser funktionellen Varianz ein von Zelle zu Zelle unterschiedlicher Anteil mutierter m-RNA exprimiert wird, von fast ausschließlich wildtyp mRNA bis hin zu fast ausschließlich mutierter m-RNA. Wir postulieren, dass die variable Expression des mutierten β -kardialen Myosins eine funktionelle Variabilität zwischen benachbarten Kardiomyozyten verursacht, die im zellulären Netzwerk des Myokards zu Distorsionen im Gewebeverband bis zum FHC-typischen zellulären und myofibrillären Disarray mit Hypertrophie und Fibrose führen. Wir vermuten, dass jede Mutation, die zu relevanten funktionellen Auswirkungen im Kardiomyozyten führt, über Varianz in der Expression des mutierten Proteins von Zelle zu Zelle einen FHC-Phänotyp initiieren kann.

Unsere bisherigen Untersuchungen waren auf skelettmuskuläre Biopsien und Myokardproben aus Myektomien oder Explantaten betroffener FHC-Patienten beschränkt. Um auch longitudinale Studien zur Pathogenese der FHC angehen und auch Mutationen untersuchen zu können, für die wir keinen Zugang zu Patientenproben haben, etablieren wir derzeit drei Ansätze; die Expression von Kopfdomänen des kardialen Myosins in C2C12 Myotuben, die Differenzierung von Kardiomyozyten über induzierte pluripotente Stammzellen aus Hautfibroblasten betroffener Patienten, und die

Entwicklung eines Tiermodells (Schwein), das erlaubt, die Entwicklung des FHC-Phänotyps im Detail zu verfolgen.

Zur funktionellen Charakterisierung der Proben haben wir ein breites Methodenspektrum etabliert, um auch an kleinsten Proben, z.B. Myofibrillen oder direkt am Einzelmolekül mittels Laserfalle und TIRF-Mikroskopie, funktionelle Auswirkungen von FHC-Mutationen charakterisieren zu können.

Forschungsprojekte

Recording turnover of ATP by individual myosin molecules using TIRF microscopy

Cyclic interactions between the cytoskeletal track, actin, and molecular motors of the myosin superfamily mediate various motile functions, including cargo transport, whole cell movement, muscle contraction, etc. Myosins, which are mechanoenzymes exploit the energy from adenosine-5'-triphosphate (ATP)-hydrolysis to produce mechanical force against actin filaments, eg., during cargo movement and muscle contraction. ATP hydrolysis is a multi-step process closely coupled to conformational changes in the conserved motor domain of myosins resulting in cargo movement or actin filament sliding. Different steps of the actomyosin ATPase cycle are illustrated in the Figure 1.

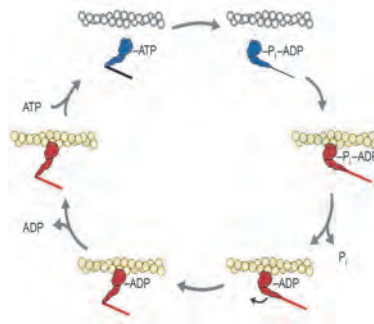


Abb. 1: Scheme illustrating major steps of acto-myosin ATPase cycle. Myosin heads attached to actin filament are shown in red, unbound myosin heads in blue. ATP (adenosine-5'-triphosphate), ADP (adenosine-5'-diphosphate), Pi (inorganic phosphate). Figure adapted from Murphy et.al., Nature Cell Biology 3, 311 - 315 (2001).

This classical kinetic scheme for the interaction of a myosin head with an actin filament include the following steps: association of ATP to the myosin head, resulting in dissociation of the myosin head from actin. This is followed by ATP cleavage and the subsequent release of Pi which is linked to the formation of a strongly bound actomyosin complex and a first movement of the light chain binding domain. This in turn is followed by release of ADP and further movement of the light chain binding domain resulting in the formation of a nucleotide free 'rigor' state.

Current understanding of this chemomechanical coupling is primarily based on ensemble measurements performed in solution and muscle fibres. In studies on such large ensembles of myosin molecules, however, crucial reaction steps could be masked by the ensemble averaging and thus may be misleading when relating solution kinetics to structural and functional studies in defining the molecular mechanisms for generation of forces and movements. In addition, ensemble studies can be complicated by mixed populations of myosin molecules, e.g., by the presence of different myosin isoforms or different posttranslational modifications, when extracted from tissue samples or purified from expression systems. This issue of heterogeneous populations of molecules become particularly relevant when wild type and mutant proteins are co-expressed. For example in the cardiovascular disorder, familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC), for point mutations in the β -cardiac myosin heavy chain both wild type and mutant myosin proteins are co-expressed and inseparable by any existing biophysical chromatographic technique. Therefore, the precise effect of the mutation on myosin function is difficult to derive from conventional ensemble average measurements.

To overcome problems associated with studying large ensemble of protein molecules, we investigated the potential of studying individual enzyme molecules, one by one, for new insights into established systems and to dissect mixed populations of molecules where separation can be particularly challenging.

As a first step we analysed ATP turnover by individual myosin molecules extracted from fibers of the *Musculus psoas* of rabbits. To follow interaction of nucleotide molecules one by one with individual myosin molecules we used fluorescently labelled ATP, Cy3-EDA-ATP (cy3-ethylenediamine-adenosine-5'-triphosphate), as the substrate and a home built total internal reflection fluorescence (TIRF) microscope with single fluorophor sensitivity by an EMCCD camera to detect single molecule fluorescence. Individual myosin molecules isolated from *M. psoas* of rabbits were immobilized on a BSA coated cover slip (Fig. 2A) at such low density that only about 10-20 molecules were within a field of view (diameter 30µm). The concentration of Cy3-EDA-ATP was about 30nM. At this concentration freely diffusing Cy3-EDA-ATP molecules contributed to the diffuse background. However, once a Cy3-EDA-ATP molecule became stationary upon binding to a myosin molecule on the substrate surface it started to generate a stationary fluorescent spot that ended upon release of the fluorescently labelled nucleotide from the myosin head domain. At positions in the field of view where a myosin molecule was located, repetitive such fluorescent events could be detected during the observation period (Fig. 2B).

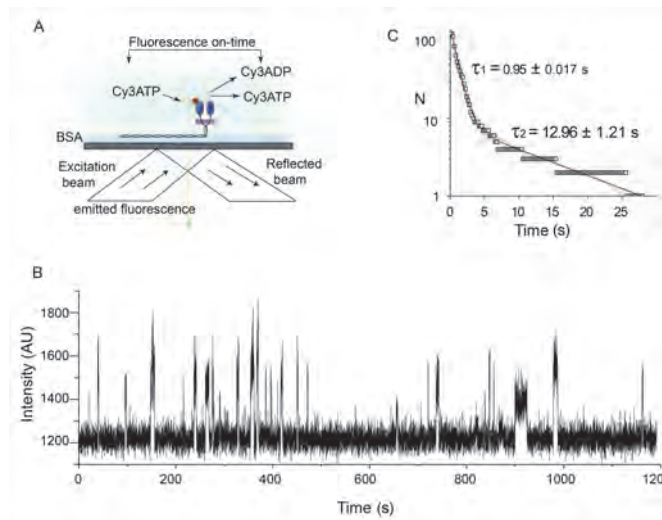


Abb. 2: (A) Experimental arrangement to record ATP turnover events from individual myosin molecules using TIRF-microscopy. (B) Example of an intensity time trace illustrating an area with repetitive ATP binding events to an individual myosin molecule. The one step increase and decrease in fluorescence intensity relative to background intensity is associated with the binding of Cy3-EDA-ATP and the dissociation of nucleotide (either as Cy3-EDA-ATP or Cy3-EDA-ADP) from the active site of myosin, respectively. The residence time of fluorescence is termed as 'on-time'. (C) An example of an on-time distribution obtained from an individual myosin molecule, plotted as the cumulative on-time distribution and fitted with a double exponential decay function. The necessity to use two exponential functions to satisfactorily fit the distribution suggests two populations of events, which are significantly different. τ_1 and τ_2 are the time constants of the two dwell time populations.

We recorded ATP-turnover by individual myosin molecules, monitoring appearance and disappearance of fluorescent spots upon binding/dissociation of a fluorescent nucleotide to/from the active site of myosin (Figure 2A, B). We studied the time during which a fluorescently labeled nucleotide molecule was bound to a myosin head domain, the "on time" or "dwell time" and the pauses between fluorescent signals, the "off time" or "waiting time". Both dwell times and waiting times yield information about ATPase kinetics and thus, in principle, allow molecule by molecule detection of differences in ATPase kinetics among individual myosin molecules.

Observing individual myosin molecules, one by one, interacting with fluorescent

Cy3-EDA-ATP we found for one and the same molecule two residence times for Cy3-EDA-ATP, a long-lived (time constant, τ_2), consistent with solution studies, and an unexpected short-lived (time constant, τ_1) (Figure 2C). The presence of two populations of fluorescence lifetimes generated by individual myosin molecules suggests that termination of fluorescence occurred by two different paths, unexpected from standard kinetic schemes of the myosin ATPase derived previously from ensemble studies. Quite surprisingly, molecules of the same isoform showed substantial intermolecular variability in fluorescence lifetimes, reminiscent of "heterogeneity" among individual molecules previously described for other enzymes. Both features, two residence times and large intermolecular variability, we could observe for fast and slow skeletal muscle class-2 myosins, as well as myosin-1B and a processive myosin, myosin-5b, of *D. discoideum*.

Kinetic modelling of our two fluorescence life-time populations together with earlier solution data implies two conformers of the active site of myosin, one (M) that allows the complete ATPase cycle including ATP cleavage with subsequent release of hydrolysis products while the second conformer (M') does not hydrolyse ATP, i.e., ATP leaves the active site uncleaved (Figure 3).

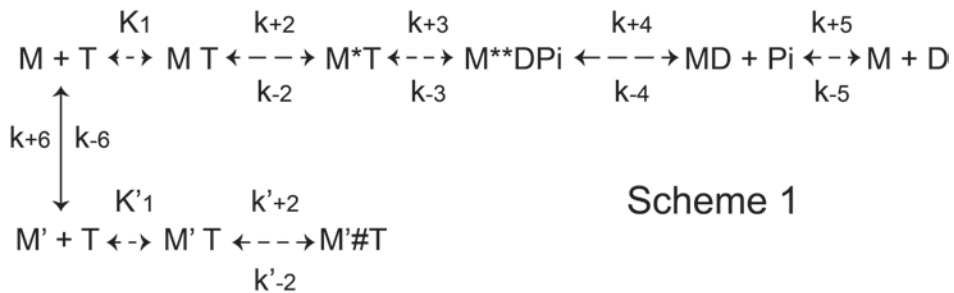


Abb. 3: Scheme describing the myosin ATPase cycle in the absence of actin. M: myosin, T: ATP, D: ADP, Pi: inorganic phosphate, K: equilibrium constant, k: rate constant. In conformer M, ATP binding is followed by cleavage and release of hydrolysis products while in conformer M', ATP is not hydrolysed but dissociates from the active site uncleaved.

Statistical analysis and Monte Carlo simulations showed that the intermolecular variability in our studies is essentially due to the stochastic behaviour of enzyme kinetics and the limited number of ATP-binding events (50-150) detectable from an individual myosin molecule, i.e., the limited sample size, with little room for static variation among individual molecules, previously described for other enzymes.

While single molecule studies have provided novel information on the conformation of the myosin active site, addressing the implication of the new conformer will be the subject of future studies. Another major aim of our single molecule studies will be to characterise mutant and wildtype myosins in mixed populations as found in familial hypertrophic cardiomyopathy.

■ Projektleitung: Amrute-Nayak, Mamta (Dr. rer. nat.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tsiavalariis, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Walter, Wilhelm J. (Dr. rer. nat.), BCube, TU Dresden; Kojima, Hiroaki (Dr.) KARC, Kobe, Japan.; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Thum Thomas (Prof. Dr.), IFB-Molekulare und Translationale

Therapiestrategien, MHH; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; McKenna, William J. (Prof. Dr.), The Heart Hospital, University College London, UK; Förderung: DFG

Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie: Genotypisierung und Charakterisierung des molekularen Phänotyps durch Untersuchungen an isolierten Kardiomyozyten aus Myektomiegewebe

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Thum, Thomas (Prof. Dr.), IFB-Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Dos Remedios, Cris (Prof. Dr.), University of Sydney, Sydney, AUS; Fokstuen, Siv (Dr.), Centre Médical Universitaire, Genf, CH; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Förderung: DFG, StrucMed

Kardiomyozyten aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen als in vitro Modell der Familiären Hypertrophen Kardiomyopathie

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Fischer, Martin (Dr.), Neurophysiologie, MHH; Wrede, Christoph (Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Hegemann, Jan (Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Förderung: StrucMed

Generierung eines knock-in FHC-Schweinemodells mit Punktmutation im β -kardialen Myosin zur Charakterisierung der Pathogenese der FHC

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Montag, Judith (Dr.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr.), FLI Mariensee; Petersen, Björn (Dr.), FLI Mariensee; Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH

Expressionsanalyse mutierter β -Myosin-mRNA in einzelnen, laser-mikrodissektierten Kardiomyozyten aus Gewebe von Patienten mit Familiärer Hypertropher Kardiomyopathie (single-cell-level allelic imbalance)

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wissel, Kristen (Dr.) HNO-Klinik, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Förderung: HiLF, MHH, StrucMed

Relative Quantifizierung des Anteils an wildtyp - und mutiertem β -kardialem Myosin auf mRNA und Protein-Ebene in Myokardgewebe und M. Soleus - Biopsien von FHC-Patienten

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Toxikologie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), Vrije Universiteit Amsterdam, NL; Förderung: DFG; StrucMed

Analyse der molekularen Mechanismen der allelischen Imbalance in Myokardgewebe bei FHC

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Förderung: DFG, StrucMed

Charakterisierung von Veränderungen der Kontraktionseigenschaften und Calcium-Transienten isolierter Kardiomyozyten bei Hypertrophie-Entwicklung von Mäusen mit muscle RING finger (MuRF) Protein-knock-out

■ Projektleitung: Geers-Knörr, Cornelia (Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Fielitz, Jens (Prof. Dr.), Charite, MDC, Berlin; Förderung: DFG

Funktionelle Charakterisierung von Myofibrillen aus Myektomieproben bei hypertrophisch obstruktiver Form der FHC

■ Projektleitung: Jorga, Bodgan (Prof. Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Förderung: DFG

Single molecule studies on β -cardiac myosin heavy chain mutations linked to hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in humans.

■ Projektleitung: Amrute-Nayak, Mamta (Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kojima, Hiroaki, KARC, Kobe, Japan; Förderung: HiLE, MHH

Einfluss von FHC-assoziierten Mutationen im Konverter des β -kardialen Myosins auf die Molekülsteifheit. Messungen am individuellen Myosinmolekül mittels optischer Falle.

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

Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin 2

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

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle.

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

3D Rekonstruktion der Motordomäne des muskulären Myosins

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

Zelluläre Verteilungsmechanismen des mit der Alzheimer-Krankheit assoziierten Tau Proteins

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Mandelkow, Eckhard (Prof. Dr.), DZNE und CAESAR Institut, Bonn; van Ham, Marco (Dr.), HZI Braunschweig; Walter, Wilhelm (Dr.), TU Dresden; Förderung: StrucMed

Funktionelle Charakterisierung von FHC-assoziierten Mutationen in der Myosin-Kopfdomäne mittels des Aktinfilament-Gleitassays

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf mitotische Kinesinmoleküle

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Organische Chemie, LUH; Schmidt, Christoph (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen; Lakämper, Stefan (Dr.), ETH Zürich; Sasse, Florenz (Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: StrucMed

Klasse 1 Myosine als Regulatoren von Mikrotubulodynamik und Kinesinfunktion

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

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

■ Projektleitung: Endeward, Volker (PD Dr.); Al-Samir, Samer (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedfalk, Kristina (Prof. Dr.) Dept. Chemistry Biochemistry, University of Göteborg, SW; Cartron, Jean-Pierre (Dr.), Centre National de la Transfusion Sanguine, INSERM, Paris, FR; Förderung: DFG

O₂- und CO₂-Permeabilität künstlicher Lipid-Bilayer-Membranen und von Erythrocytenmembranen

mittels stopped-flow und massenspektrometrischer Untersuchungen

■ Projektleitung: Endeward, Volker (PD Dr.); Al-Samir, Samer (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Itel, Fabian, Dept. Chemie, Universität Basel, Schweiz. Tsiavalariis, Georgios (Prof. Dr.) Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

Maximale O2-Verbräuche Gaskanal-defizienter Mäuse und ihre limitierenden Faktoren

■ Projektleitung: Al-Samir, Samer (Dr.); Endeward, Volker (PD Dr.);Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Steinlechner, Stephan (Prof. Dr.), Zoologisches Institut, TiHo Hannover. Wollert, Kai C. (Prof. Dr.), Molekulare und translationale Kardiologie, MHH. Wang, Yong (Dr.), Molekulare und translationale Kardiologie, MHH.; Förderung: DFG

Mechanismus der Interaktion des Anionenaustauschers AE1 und der cytosolischen Carboanhydrase II

■ Projektleitung: Endeward, Volker (PD Dr.); Al-Samir, Samer (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sly, William S. (Prof. Dr.), 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

Die Wirkung von Training mit intensiven Ultrakurzintervallen auf die Dauerleistungsfähigkeit, den Energiestoffwechsel und den Muskelfasertyp

■ Projektleitung: Meißner, Joachim (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Maassen, Norbert (Prof. Dr.), Sportmedizin MHH und Inst. f. Sportwissenschaften LUH. Engeli, Stefan (PD Dr.), Klinische Pharmakologie, MHH

Charakterisierung einer Muskelzellprimärkultur vom Kaninchen mit besonders ausgeprägter Plastizität

■ Projektleitung: Meißner, Joachim (Dr.); Kooperationspartner: Groos, Stephanie (Dr.) Zellbiologie, MHH, Kubis, Hans-Peter, (Dr.), School of Sport, Health and Exercise Sciences, University of Bangor, UK

Originalpublikationen

Al-Samir S, Papadopoulos S, Scheibe RJ, Meissner JD, Cartron JP, Sly WS, Alper SL, Gros G, Endeward V. Activity and distribution of intracellular carbonic anhydrase II and their effects on the transport activity of anion exchanger AE1/SLC4A1. *J Physiol* 2013;591(Pt 20):4963-4982

Kraft T, Witjas-Paalberends ER, Boontje NM, Tripathi S, Brandis A, Montag J, Hodgkinson JL, Francino A, Navarro-Lopez F, Brenner B, Stienen GJ, van der Velden J. Familial hypertrophic cardiomyopathy: functional effects of myosin mutation R723G in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2013;57:13-22

Mutig N, Geers-Knoerr C, Piep B, Pahuja A, Vogt PM, Brenner B, Niederbichler AD, Kraft T. Lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* directly affects cardiomyocyte contractility and calcium transients. *Mol Immunol* 2013;56(4):720-728

Scharf M, Neef S, Freund R, Geers-Knörr C, Franz-Wachtel M, Brandis A, Krone D, Schneider H, Groos S, Menon MB, Chang KC, Kraft T, Meissner JD, Boheler KR, Maier LS, Gaestel M, Scheibe RJ. Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinases 2 and 3 Regulate SERCA2a Expression and Fiber Type Composition To Modulate Skeletal Muscle and Cardiomyocyte Function. *Mol Cell Biol* 2013;33(13):2586-2602

Abstracts

2013 wurden 15 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Endeward, Volker (PD Dr. med.): CO 2-Permeabilität biologischer Membranen.

Promotionen

Neulen, Ina (Dr. rer. nat.): Einfluss der W4R-Mutation im Muskel LIM Protein auf die funktionellen und strukturellen Eigenschaften von Skelettmuskelfasern aus dem Musculus vastus lateralis der Maus.

Diplome

Rose, Julia (Dipl.Biochem.): Molekulare Analyse der MYH7 allelischen Imbalance bei der Familiären Hypertrophen Kardiomyopathie. von Skelettmuskelfasern aus dem Musculus vastus lateralis der Maus.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brenner, Bernhard (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied Biophysical Journal, Gutachter für inländische und ausländische Forschungsförderungsinstitutionen; Gutachter für diverse internationale Journale.

PHYSIOLOGIE

Kraft, Theresia (Prof. Dr.): Gutachter für DFG, diverse internationale Journale.

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

Scholz, Tim (Dr.): Gutachter für diverse internationale Journale.

Montag, Judith (Dr.): Gutachter für internationale Journale.

Gros, Gerolf (Prof. Dr.): Gutachter für inländische und ausländische Forschungsförderungsinstitutionen; Gutachter für diverse internationale Journale.

Meißner, Joachim (Dr.): Gutachter für verschiedene internationale Journale.

Institut für Neurophysiologie

■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Bernhard Brenner** (ab 01.09.2012)

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

■ Keywords: 1. G-protein gekoppelte Rezeptoren 2. Serotonerge Signalwege 3. Palmitoylierung 4. quantitative molekulare Mikroskopie

Forschungsprofil

Ein zentrales Forschungsgebiet in der Abteilung Neurophysiologie ist die molekulare Analyse komplexer Signalwege. Dabei setzen wir uns primär mit der Frage auseinander, wie die Regulation und Modulation der Signalprozesse innerhalb einzelner Zellen und die Kommunikation auf Zell- und Netzwerk-Ebene genau funktioniert. Wir arbeiten verstärkt an der Aufklärung molekularer Mechanismen der Signaltransduktion durch Ionenkanäle und G Protein gekoppelte Rezeptoren. Im Mittelpunkt steht dabei die funktionelle Bedeutung von Protein-Protein Interaktionen für die Regulation verschiedener Signalkaskaden auf Einzelzell-Ebene und innerhalb von Zellverbänden mit dem Ziel die Zusammenhänge zwischen normaler und pathologischer Entwicklung aufzudecken. Bei unseren Experimenten wenden wir alle gängigen Methoden der Biochemie, Molekularbiologie Zellbiologie und Physiologie an. Ein wichtiger methodischer Schwerpunkt ist die quantitative molekulare Multifluoreszenz-Mikroskopie und -Spektroskopie. Hierfür wurden von uns neue Meßmethoden und analytische Paradigmen für einige innovative Techniken wie z.B. Förster Resonance Energy Transfer (FRET), single-cell FRET, Fluorescence Life-Time Imaging (FLIM) und TIRF Mikroskopie entwickelt. Die Kombination zwischen biochemischen Methoden, elektrophysiologischen Messungen und den FRET-Verfahren bildet dabei eine Plattform für funktionelle Analysen zellulärer Signalprozesse in intakten physiologischen Systemen. Unsere Untersuchungen werden auf unterschiedlichen Systemebenen - von der subzellulären, zellulären bis hin zur systemischen Ebene - mit biochemischen, mikroskopischen, elektrophysiologischen, biophysikalischen und molekular-biologischen Methoden durchgeführt. Ein wichtiges Ziel ist die Ursachen für pathologische Prozesse, wie neuronale Störungen und neurodegenerative Erkrankungen aufzudecken. Als Modellsysteme werden verschiedene Zelllinien, Primärkulturen, sowie die Schnittpräparationen aus knock-out, knock-in und transgenen Mausmutanten verwendet. Hinzu kommen in vivo Studien an genetischen Tiermodellen Maus und Ratte. In Zusammenarbeit mit unseren Kollegen der Psychiatrie, Dermatologie und Gastroenterologie wurden auch die Patientenproben in unsere Untersuchungen einbezogen.

Forschungsprojekte

„Funktionelle Untersuchungen der Serotonin-gesteuerten Signalwege“

„Funktionelle Bedeutung des Serotonin 5-HT₇ Rezeptors bei dendritischen Zellen“

Serotonin (5-hydroxytryptamine oder 5-HT) ist ein wichtiges Gewebshormon und Neurotransmitter, dessen Hauptproduktionsort sich im Magen-Darmtrakt befindet. Hier spielt es eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung und Regulation der Darm-Homöostase, indem es die Darmperistaltik und die Sekretion von Botenstoffen steuert. Unter pathologischen Bedingungen, insbesondere bei dem Reizdarmsyndrom, wird die Ausschüttung von Serotonin im Darm erhöht und 5-HT übernimmt eine wichtige Rolle bei der Vermittlung von Immunreaktionen.

Serotonin agiert mittels der Aktivierung einer großen Familie von spezifischen 5-HT Rezeptoren, welche in sieben Klassen aufgliedert sind. Viele der dazu gehörigen G Protein gekoppelten Subtypen, wie beispielsweise der 5-HT₇ Rezeptor, konnten hierbei bereits auf Immunzellen, wie z.B. den dendritischen Zellen nachgewiesen werden. Dendritische Zellen sind wichtige Bestandteile der angeborenen Immunantwort. Sie fungieren als Antigen-präsentierende-Zellen, welche durch Aufnahme, Umwandlung und Präsentation von Zelloberflächen-Antigenen (wie sie z.B. auf Bakterien,

Viren oder Pilzen auftreten) eine Immunantwort des Körpers bewirken. Obwohl die Expression des 5-HT7 Rezeptors auf dendritischen Zellen bereits nachgewiesen werden konnte, ist sein möglicher Einfluss auf die Funktion von dendritischen Zellen weitestgehend unerforscht.

Der Hauptfokus dieses Projektes liegt daher auf der Analyse der funktionellen Wirkung des 5-HT7 Rezeptors auf die Entwicklung, die Gestalt und das Migrationsverhalten von dendritischen Zellen. In unseren bisherigen Experimenten konnten wir nachweisen, dass die Expression des 5-HT7 Rezeptors, während der Ausreifung von dendritischen Zellen, ansteigt (Abb.1).

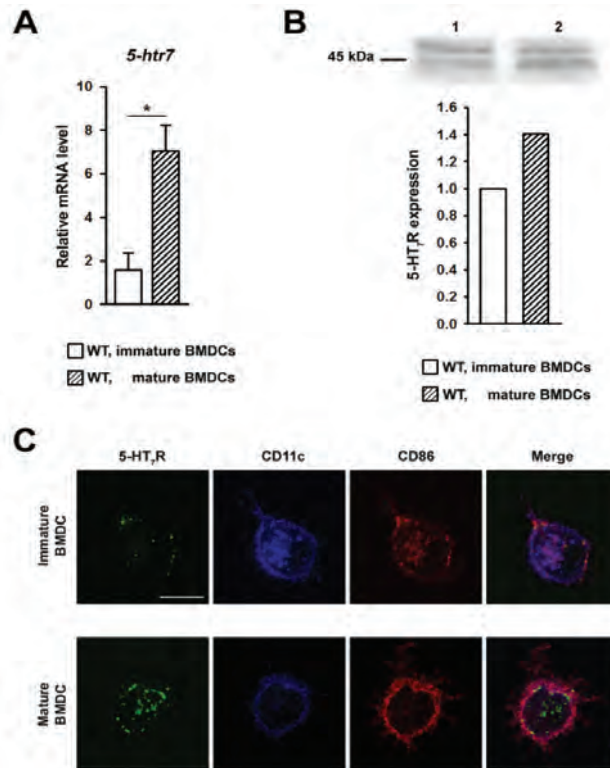


Abb. 1: Abbildung 1. RT-PCR Analyse (A), Western Blot (B) und Immunocytochemie (C) der Expression und der Verteilung des 5-HT7 Rezeptors bei dendritischen Zellen. Der Rezeptor wird in reifen Zellen stärker exprimiert. (B) Spur 1: Unreife dendritische Zellen, Spur 2: Reife dendritische Zellen, (C) Masstab, 10 µm.

Hingegen konnte ein direkter Einfluss dieses Rezeptors auf die Differenzierung und den Reifestatus der Zellen nicht nachgewiesen werden. Auf morphologischer Ebene bewirkt die Stimulation des 5-HT7 Rezeptors bei reifen dendritischen Zellen eine Längenzunahme ihrer Ausläufer. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die Aktivierung des 5-HT7 Rezeptors Einfluss auf die Migrationgeschwindigkeit dendritischer Zellen hat. Aus unseren früheren Studien geht hervor, dass der 5-HT7 Rezeptor durch die Aktivierung kleiner GTPase Cdc42 an der Umgestaltung des Zellzytoskellts beteiligt ist. Wir vermuten hierbei, dass eine 5-HT7 Rezeptor vermittelte Neuordnung des Zellzytoskellts der dendritischen Zellen einen potentiellen Mechanismus zur Regulation dendritischer Beweglichkeit und Migration darstellt. In derzeit laufenden Experimenten untersuchen wir die Signalweiterleitung des 5-HT7 Rezeptors in Bezug auf das migratorische Verhalten von dendritischen Zellen.

„Mechanismen für die funktionelle Regulation von Cdc42 Protein“

Die Proteinfamilie der kleinen GTPasen beinhaltet eine Vielzahl an Proteinen, die unter anderem das Aktin- und Mysin-Zytoskelett, die Genexpression und Regulation, Transportprozesse, Zellpolarisation sowie Zellproliferation regulieren.

Die GTPasen wirken dabei als kleine molekulare Schalter, die zwischen einem inaktiven GDP-geladenen Zustand und einem aktiven GTP-geladenen Zustand wechseln. Die kleinen GTPasen spielen auch eine wesentliche Rolle bei der Reaktion einer Zelle auf äußere Einflüsse. Dabei wird ihre Aktivität durch eine Vielzahl von Rezeptoren wie z. B. den Serotonin Rezeptor moduliert. Fast alle Serotonin-Rezeptoren gehören zu den G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) und vermitteln ihre Antwort durch Aktivierung verschiedener trimerer G-Proteine. So führt z.B. Stimulation des in unserer Arbeit näher charakterisierten 5-HT₇-Rezeptors zur Aktivierung von kleinen GTPasen Cdc42 und RhoA. Wir konnten ebenfalls zeigen, dass die Aktivierung des 5-HT₇-Rezeptors zur vermehrten Bildung von Synapsen und einer erhöhten synaptischen Aktivität führt, was die Cdc42-vermittelte Aufgaben involviert.

Cdc42 (Cell division cycle 42) kommt in zwei verschiedenen Isoformen vor, die wir in unserer Arbeit biochemisch und funktional charakterisiert haben. Sie unterscheiden sich in den letzten zehn C-terminalen Aminosäuren, was zu zwei unterschiedlichen (post-) translationalen Modifikationen führt (Abb. 2).

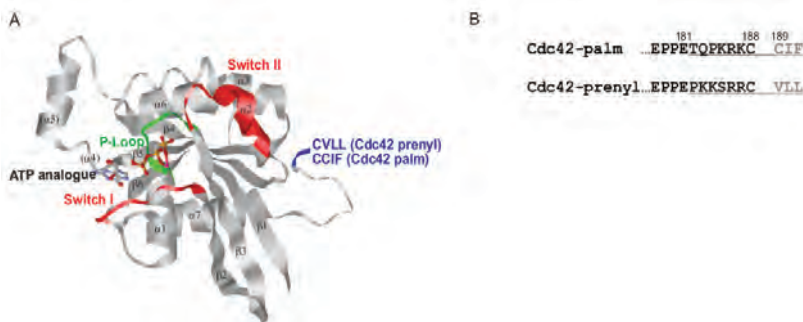


Abb. 2: Abbildung 2. (A) Kristallstruktur des Cdc42-Proteins. Die flexiblen „Switch“-Regionen sind rot markiert. „P-loop“ (grün) ist wichtig für die Bindung von Phosphat. Der C-Terminus, in dem sich beide Isoformen unterscheiden, sowie die letzten 4 Aminosäuren sind violett markiert. (B) Die Sequenz des C-Terminus von Cdc42-prenyl und Cdc42-palm

Im Falle der ubiquitär exprimierten Isoform, Cdc42-prenyl, führt dies zu der dauerhaften Anheftung eines Isopren-Fettrestes (Prenylierung). Die zweite Isoform, Cdc42-palm, die überwiegend im Hippocampus vorkommt, wird durch eine gesättigte C16-Palmitinsäure modifiziert, die allerdings auch wieder entfernt werden kann. Beide Reste dienen der Verankerung des Proteins in der Plasmamembran. In unserer Arbeit haben wir die Isoformen näher auf funktionelle Unterschiede untersucht. Dabei zeigte sich, dass Cdc42-palm nicht ausschließlich palmitoyliert, sondern zusätzlich prenyliert werden kann. Dies deutet möglicherweise auf eine unterschiedliche Regulation der beiden Isoformen hin und stellt bis jetzt eine Sonderform beider Modifikationen dar. Des Weiteren können beide Isoformen spezifisch sowohl in Neuroblastoma-Zellen als auch in hippocampalen Neuronen das Wachstum von sog. Filopodien vermitteln. Eine weitere Gemeinsamkeit der beiden Proteine ist die Aktivierung der Genexpression von Genen, die unter der Kontrolle des Serum response factor (SRF) stehen. Allerdings bestehen auch Unterschiede: So weist die palmitoylierte Isoform eine schnellere laterale Diffusion in der Plasmamembran auf. Zurzeit untersuchen wir den Einfluss des 5-HT₇ Rezeptors auf die post-translationalen Modifikationen von Cdc42 und deren Regulation.

„Quantitative Untersuchung der Serotonin-gesteuerten Signalwege mit Hilfe hoch auflösender Konfokal- und TIRF-Mikroskopie“

In der AG Ponimaskin wurden quantitative Messverfahren an einem konfokalen Laser Scanning Mikroskop LSM780 der Fa. Zeiss etabliert, mit denen es uns nun möglich ist, Protein-Protein-Interaktionen mittels Förster Resonance Energy Transfer (FRET) in lebenden Zellen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu studieren (Abb. 3).

Darüber hinaus haben wir neue Messprotokolle entwickelt, mit denen wir in der Lage sind serotonerge Signalwege in neuronalen Zellkulturen mit subzellulärer Auflösung quantitativ zu untersuchen. Dafür haben wir in

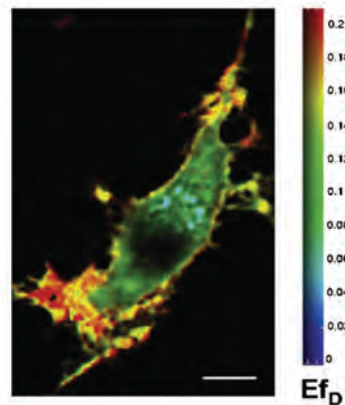


Abb. 3: Heterodimerisierung von 5-HT1A und 5-HT7 Rezeptoren in Neuroblastomazellen. Die FRET-effizienz E_{fD} wurde mit Hilfe lux-FRET erstellt. Massstab, 5 μm .

einem Zell-Modellsystem (N1E-115 Neuroblastoma Zellen) umfangreiche Tests mit Kombinationen von Stimuli und Blockern verschiedener Serotonin-Rezeptoren durchgeführt und dabei als Antwort die Produktion von zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP, ein bedeutender Second Messenger für die Regulation zellulärer Prozesse) mit Hilfe transgener Biosensoren optisch quantifiziert. Darauf basierend haben wir ein biophysikalisches Modellsystem entwickelt, das die konvergenten und divergenten Signalwege beschreibt und auf dessen Grundlage wir das Verhalten der Serotonergen Signalwege in neuronalen Kulturen verstehen können. Diese Experimente verdeutlichen, dass nicht nur das Expressionsniveau, sondern auch die Ausbildung von Rezeptor-Komplexen eine wesentliche regulatorische Bedeutung besitzt.

Des Weiteren wurde im Rahmen eines BMBF Projektes ein TIRF-Mikroskopie System angeschafft, das speziell auf die Bedürfnisse quantitativer Mikroskopie-Verfahren zugeschnitten ist. Das Mikroskop ermöglicht die Kombination von total internal reflection Mikroskopie (TIRF-M) und FRET Analyse, um so selektiv Interaktion und Dynamik membranständiger Proteine zu erforschen. Somit können wir jetzt die Interaktion von Rezeptoren ausschließlich an der Zellmembran visualisieren und quantifizieren, die in einem Abstand weit unter dem Auflösungsvermögen der Lichtmikroskopie stattfinden. Durch unsere speziellen Verfahren können wir so die Komplexbildung von Membranrezeptoren und dessen Einfluss auf deren Signalkaskade in lebenden Zellen studieren.

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

Weitere Forschungsprojekte

Molekulare Mechanismen von CIC Anionenkanälen und ihre Regulation durch eine akzessorische Untereinheit

■ Projektleitung: Fischer, Martin (Dr.); Kooperationspartner: Fahlke, Christoph (Prof. Dr.), Zelluläre Biophysik, Forschungszentrum Jülich

Maturierung von Kardiomyozyten aus humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen von FHC-Patienten

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie; Kooperationspartner: Zweigerdt, Robert (Dr.), Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG Chirurgie, Fischer, Martin (Dr.), Institut für Neurophysiologie

Elektrophysiologische Charakterisierung intrastriatal transplanteder, dopaminergener Neuronen

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Neuroanatomie; Kooperationspartner: Fischer, Martin (Dr.), Institut für Neurophysiologie

Pathophysiologische Mechanismen von Nierenerkrankungen, die mit Mutationen im CLCN5 Gen assoziiert sind

■ Projektleitung: Alekov, Alexi (Jun. Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schmalzing, Günther (Prof. Dr.), Molekulare Pharmakologie und Toxikologie, RWTH Aachen; Fahlke, Christoph (Prof. Dr.), Zelluläre Biophysik, Forschungszentrum Jülich

Die Rolle intrazellulärer Ionentransporter für die Zytotoxizität von Clostridium difficile Toxinen

■ Projektleitung: Alekov, Alexi (Jun. Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gerhard, Ralf (Prof. Dr.), Institut für Toxikologie, MHH

Cooperative interaction between serotonergic signalling and extracellular matrix in regulation of synaptic plasticity under physiological and pathological conditions"

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: DFG Einzelprojektförderung, (Kennzeichnung PO732/10)

Superresolution imaging and therapeutic targeting of extracellular matrix-mediated signalling in brain diseases (TargetECM)

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: Europäische Projektförderung im Rahmen des Europäischen NEURON-ERANET Programms

Teilprojekt: Functional Molecular Microscopy

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Exzellenzcluster „REBIRTH“

Dynamic regulation of small Rho GTPases via serotonin receptors in neurons: Effects on the cytoskeleton, neuronal morphology and functions"

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: DFG Einzelprojektförderung, (Kennzeichnung PO732/9)

Palmitoylierung viraler Fusionsproteine als Target für neue antivirale Strategien

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: DFG Einzelprojektförderung, (Kennzeichnung PO732/6)

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

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: DFG Einzelprojektförderung, (Kennzeichnung PO732/4)

Verbundprojekt „Quantitative 3D und 4D Zellanalyse in lebenden Organismen: Quantifizierung und Standardisierung“

■ Projektleitung: Zeug, Andre (Dr.); Förderung: BMBF Förderprogramm „SysTec“. (Kennzeichnung 17712027)

Originalpublikationen

Akyüz N, Rost S, Mehanna A, Bian S, Loers G, Oezen I, Mishra B, Hoffmann K, Guseva D, Laczynska E, Irintchev A, Jakovcevski I, Schachner M. Dermatan 4-O-sulfotransferase1 ablation accelerates peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol* 2013;247:517-530

Ewers D, Becher T, Machtens JP, Weyand I, Fahlke C. Induced fit substrate binding to an archeal glutamate transporter homologue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(30):12486-12491

Gorinski N, Ponimaskin E. Palmitoylation of serotonin receptors. *Biochem Soc Trans* 2013;41(1):89-94

Guzman RE, Grieschat M, Fahlke C, Alekov AK. CIC-3 is an intracellular chloride/proton exchanger with large voltage-dependent nonlinear capacitance. *ACS Chem Neurosci* 2013;4(6):994-1003

Hotzy J, Schneider N, Kovermann P, Fahlke C. Mutating a conserved proline residue within the trimerization domain modifies

Na⁺ binding to EAAT glutamate transporters and associated conformational changes. *J Biol Chem* 2013;288(51):36492-36501

Prasad S, Zeug A, Ponimaskin E. Analysis of receptor-receptor interaction by combined application of FRET and microscopy. *Methods Cell Biol* 2013;117:243-265

Schneider N, Cordeiro S, Machtens JP, Braams S, Rauen T, Fahlke C. Functional properties of the retinal glutamate transporters GLT-1c and EAAT5. *J Biol Chem* 2014;289(3):1815-1824

Stawarski M, Rutkowska-Wlodarczyk I, Zeug A, Bijata M, Madej H, Kaczmarek L, Wlodarczyk J. Genetically encoded FRET-based biosensor for imaging MMP-9 activity. *Biomaterials* 2014;35(5):1402-1410

Stölting G, Teodorescu G, Begemann B, Schubert J, Nabbout R, Toliat MR, Sander T, Nurnberg P, Lerche H, Fahlke C. Regulation of ClC-2 gating by intracellular ATP. *Pflugers Arch* 2013;465(10):1423-1437

Wirth A, Chen-Wacker C, Wu YW, Gorinski N, Filippov MA, Pandey G, Ponimaskin E. Dual lipidation of the brain-specific Cdc42 isoform regulates its functional properties. *Biochem J* 2013;456(3):311-322

Abstracts

2013 wurden 7 Abstracts publiziert.

Promotionen

Grieschat, Matthias (Dr. rer. nat.): Determinants of transport probability and voltage dependence of endosomal Cl⁻H⁺ exchangers.

Song, Yunping (PhD): Functional properties of ion channels and transporters contributing to the synaptic inhibition in the mammalian central nervous system.

Wojciechowski, Daniel (Dr. rer. nat.): Tryptophan scanning of barttin identifies molecular determinants of its function on ClC-K chloride channels.

Bachelor

Abromeit, Rasmus (B.Sc.): Die Rolle des Anionen/Protonen - Austauschers CLC-5 bei der Aufnahme und Aktivierung des bakteriellen Toxins TcdA aus *Clostridium Difficile*.

Bothe, Luisa Marie (B.Sc.): Elektrophysiologische Untersuchungen zum Einfluss des Lysins K165 auf das Schaltverhalten renaler Chloridkanäle.

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

- Keywords: Myosin, Aktin, Tropomyosin, Troponin, Formin, Dynamin, G-Proteine, Apaf-1, Apoptose, UDP-Glucose-Pyrophosphorylase, 2',5'-Oligoadenylatsynthetase, Allosterie, Enzymkinetik, T-Sprung, Wirkstoffdesign, Röntgenstrukturanalyse, analytische Ultrazentrifugation, Thermophorese, T-Sprung

Forschungsprofil

Den Forschungsschwerpunkt des Instituts für Biophysikalische Chemie bilden Arbeiten an molekularen Motoren und motilen Prozessen. Ziel der durchgeführten Arbeiten ist ein besseres Verständnis der Rolle von Motorproteinen und ihren Bindungspartnern in physiologischen und pathophysiologischen Prozessen. Neben ihrer essentiellen Bedeutung für die Muskelkontraktion und verschiedene Transportprozesse, spielen Motorproteine auch eine wichtige Rolle im Rahmen verschiedener Signaltransduktionsprozesse und für das korrekte Ablesen und die Erhaltung der Erbinformation. Krankhafte Veränderungen der Motoraktivität oder ihrer Regulation sind für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich. Zu den vererbaren Erkrankungen, die durch die Mutation einzelner Motorproteine verursacht werden, zählen Myopathien der Herz und Skelettmuskulatur, verschieden Formen von Immunschwäche, neurodegenerative Erkrankungen und Störungen der Sinnesorgane, die zu Blindheit und Taubheit führen. Aufgrund ihres hohen Potentials als humantherapeutisch relevante Zielproteine sind Untersuchungen von Motorprotein-Wirkstoff-Komplexen ein zentraler Bestandteil unserer Forschungsaktivitäten.

Die methodische Schwerpunkte, die auch durch eine entsprechende apparative Ausstattung im Laborbereich abgesichert sind, bilden: Rekombinante Proteinproduktion und Reinigung unter Verwendung von bakteriellen und eukaryontischen Expressionssystemen, Röntgenkristallstrukturanalyse, zeitaufgelöste CD-, UV/VIS und Fluoreszenz Spektroskopie, Einzelmolekülmikroskopie, 5D-Lebendzellmikroskopie, hydrodynamische Methoden, Kalorimetrie Thermophorese 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

Small molecule-mediated Refolding and Activation of Myosin Motor Function

Im Rahmen des Forschungsprojekts konnten wir den molekularen Mechanismus aufklären, der zur Stimulation der Aktomyosin ATPase-Aktivität und der Kontraktionsfähigkeit nach Zugabe des Wirkstoffmoleküls EMD 57033 führt. Insbesondere konnten wir zeigen, dass EMD 57033 direkt an die Myosinmotordomäne bindet (Abbildung 1). Die dazugehörige allosterische Bindungstasche befindet sich zwischen der Basis der Hebelarmdomäne und der kleinen N-terminalen, SH3-ähnlichen beta-Barrel Untereinheit am N-terminalen Ende des Myosins. Weiterhin zeigen unsere Messungen, dass Myosin durch die Bindung von EMD 57033 vor Hitzestress und thermischer Denaturierung geschützt wird. In Gegenwart von EMD 57033 sind die ATP-Hydrolyse, die Kopplung zwischen Aktin- und Nukleotidbindungsstellen und auch die Aktinaffinität in Gegenwart von ATP mehr als 10-fache erhöht. Die Zugabe von EMD 57033 zu Hitze-behandeltem beta-kardialem Myosin führt zur vollständigen Rückfaltung und damit einhergehender Reaktivierung von ATPase und Motoraktivität. Damit haben wir erstmals eine Substanz entdeckt, die einem zerstörten Protein seine enzymatische Aktivität zurückverleiht.

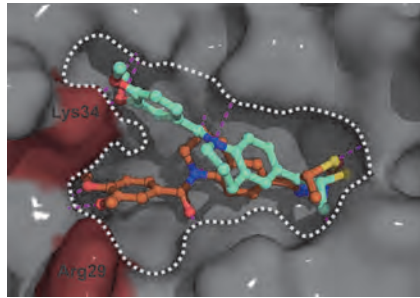


Abb. 1: Die Lage des Wirkstoffmoleküls EMD 57033 in der allosterischen Bindungstasche des Myosinmotors (Quelle „eLife 2014;3:e01603/Manstein“)

Proteine dienen in unserem Körper als Katalysatoren von Stoffwechselreaktionen, als strukturgebende Bausteine, molekulare Maschinen und Motoren. Im Alter nehmen sowohl die Produktion neuer Proteine als auch die Leistungsfähigkeit körpereigener Reparaturmechanismen ab. Die Aktivität, Genauigkeit und strukturelle Integrität von Proteinen wird dadurch zunehmen verringert. Wirkstoffe die ein Protein stabilisieren, seine Aktivität verstärken und dafür zu sorgen, dass sich das Protein, nachdem es entfaltet wurde, wieder richtig zurückfaltet können somit Alterungsprozessen entgegenwirken. Die Zugabe von EMD 57033 zu durch Hitze gestressten Herzmuskelzellen unterdrückt außerdem die Herstellung eines für Herzschwäche typischen Stressmarkers. EMD 57033 definiert eine neue Klasse pharmakologischer Chaperone mit Potenzial zur Verbesserung der Behandlung von Proteinfehlfaltungserkrankungen, Muskelerkrankungen und Herzversagen.

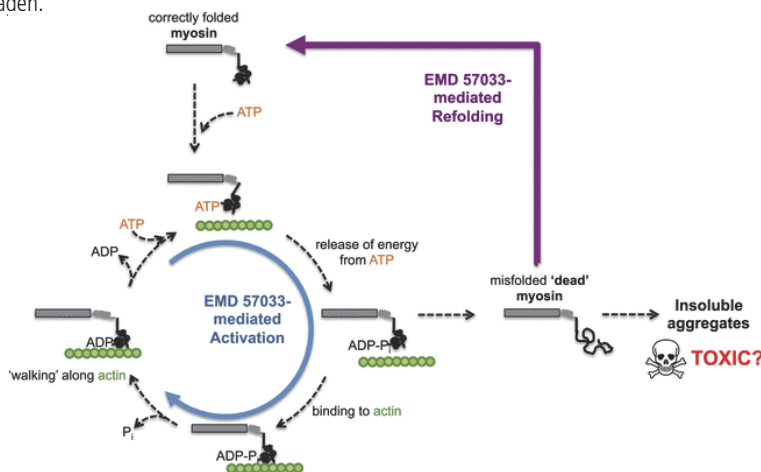


Abb. 2: Das kleine Wirkstoffmolekül EMD 57033 vermittelt die Aktivierung und Rückfaltung von Myosin (Quelle „eLife 2014;3:e02189/Wustman, Steele, Sjöberg, Stevens“)

Originalpublikation:

Radke, M.B., Taft, M.H., Stapel, B., Hilfiker-Kleiner, D., Preller, M., and Manstein, D.J. (2014). Small molecule-mediated Refolding and Activation of Myosin Motor Function. eLife, DOI: 10.7554/eLife.01603.

begleitender Übersichtsartikel: B, A.W., Steele, J.W., Sjöberg, E.R., and Stevens, A.C. (2014). Bringing dead proteins back to life. eLife 3, e02189.

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.), Molekulare Kardiologie, Brenner Bernhard (Prof. Dr.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Beier, Norbert, (Dr.), Merck KGaA, Darmstadt; Förderung: DFG, EU

Weitere Forschungsprojekte

Characterization of the role of human myosin 1c and its complexes in GLUT4 exocytosis.

■ 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; Geeves, Michael A. (Prof. Dr.), University of Kent, UK; Raunser, Stefan (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; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie; Förderung: DFG

Eukaryotic Dye-decolorizing Peroxidases: Substrate Interactions and Long-Range Electron Transfer

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Steinhoff, Heinz-Jürgen (Prof. Dr.), Klare, Johann (Dr.) FB Physik, Universität Osnabrück; Förderung: Land Niedersachsen

Umschalten zwischen Primase- und Polymeraseaktivität am Folgestrang der bakteriellen Replikationsgabel

■ Projektleitung: Curth, Ute (PD Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Toxikologie, MHH; Schmieder, Peter (Dr.) und Beerbaum, Monika, Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Berlin; Förderung: DFG

Allosteric regulation of UDP-glucose and UDP-sugar pyrophosphorylases: a way to design new anti-leishmanial drugs.

■ Projektleitung: Fedorov, Roman (Dr.); Kooperationspartner: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Führung, Jana (Dr.), Routier, Françoise (Prof. Dr.) Institut für Zelluläre Chemie, MHH; Förderung: HiLF, MHH

Regulation der prozessiven Aktinfilamentelongation von Ena/VASP Proteinen

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dickinson, Richard (Prof. Dr.), University of Florida, Gainesville, USA; Curth, Ute, (PD, Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Theresia, Stradal (Prof. Dr.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Institut für Genetik, Universität Bonn; Scita Giorgio (Prof. Dr.), IFOM/Universität Milan, Italien.; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schleicher, Michael (Prof. Dr.), Institut für Zellbiologie/ LMU München; Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Institut für Genetik/Universität Bonn; Gräf, Ralph (Prof. Dr.), Institut für Zellbiologie/Universität Potsdam; Eichinger, Ludwig (Prof. Dr.), Institut für Biochemie/Universität Bonn.; Förderung: DFG

Entschlüsselung der Signalwege der Ras Effektoren Formin C und G in der Zellpolarität, der Migration und Entwicklung von Dictyostelium

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Weber, Igor (Prof. Dr.), Molekularbiologie, Ruder Boskovic Institut, Zagreb, Kroatien; Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Institut für Genetik/Universität Bonn; Gregor Witte (Dr.), Genzentrum, LMU München; Karl-Peter Hopfner (Prof. Dr.), Genzentrum, LMU München; Förderung: DFG

Verknüpfung spezifischer biochemischer Aktivitäten der ADF/Cofilin Proteine mit ihren physiologischen Funktionen

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Witke, Walter (Prof. Dr.), Institut für Genetik/Universität

Bonn; Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Institut für Genetik/Universität Bonn; Bugyi Beáta (Dr.), Institut für Biophysik/Universität Pécs, Ungarn; Förderung: DFG

Struktur und Funktion der Motordomäne der Typ III Restriktionsendonuklease EcoP15I

■ Projektleitung: Alves, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Reuter, Monika (PD, Dr.), Charité, Berlin; Förderung: Land Niedersachsen

Mechanismen der Regulation und Funktion von Klasse-1 Myosinen an der Membranen-Zytoskelett Grenzfläche

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Matthias, Gaestel (Prof. Dr.), Institut für Physiologische Chemie, MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Toxikologie, MHH; Soldati, Thierry (Dr.), University of Geneva, Schweiz.; Förderung: DFG

Funktion von TH4-FERM Myosinen in mitotischen und motilen Prozessen glialer und neuronaler Zellen des Zentralen Nervensystems

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Claus, Peter (Prof. Dr.), Institut für Neuroanatomie, MHH; Stangel, Martin (Prof. Dr.), Institut für Neurologie, MHH; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Institut für Versuchstierkunde und Zentrales Tierlabor, MHH; Ngezahayo, Anaclet (Prof. Dr.), Institut für Zellphysiologie & Zelluläre Mechanik, LUH.; Förderung: Land Niedersachsen

Molekulare und ultrastrukturelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der meiotischen non-Disjunction humaner Oozyten.

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: von Kaisenberg, Constantin (Prof. Dr.), Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, MHH; Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.), Frauenklinik, MHH; Pohl, Uwe (Dr.), Medizinisches Versorgungszentrum wagnerstibbe für Gynäkologie, Reproduktionsmedizin, Zytologie, Pathologie und Innere Medizin GmbH, 31848 Bad Münder.; Förderung: Land Niedersachsen

Kinetic studies of acto-myosins using caged-ATP laser flash photolysis

■ Projektleitung: Chizhov, Igor (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Tsiavaliaris, Georgios. (Prof. Dr.) Institute for Biophysical Chemistry, MHH; Geeves, Michael A. (Prof. Dr.), Department of Biosciences, University of Kent, Canterbury, U.K.; Förderung: Land Niedersachsen

Time-resolved absorption spectroscopy of retinal proteins, phytochromes, and heme proteins

■ Projektleitung: Chizhov, Igor (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) Institute for Biophysical Chemistry, MHH; Gärtner, Wolfgang (Prof. Dr.), Max-Planck-Institute for Chemical Energy Conversion, Mülheim; Engelhard, Martin (Prof. Dr.), Max Planck Institute of Molecular Physiology, Dortmund; Förderung: Land Niedersachsen

Functional characterization of Nesprins, actin-binding proteins at the nuclear envelope

■ Projektleitung: Korenbaum, Elena (Dr.); Förderung: Land Niedersachsen

Originalpublikationen

Chacon-Martinez CA, Kiessling N, Winterhoff M, Faix J, Müller-Reichert T, Jessberger R. The switch-associated protein 70 (SWAP-70) bundles actin filaments and contributes to the regulation of F-actin dynamics. *J Biol Chem* 2013;288(40):28687-28703

Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Yun H, Görlich K, Wichmann M, Schwarzer A, Preller M, Thol F, Meyer J, Haemmerle R, Struys EA, Jansen EE, Modlich U, Li Z, Sly LM, Geffers

R, Lindner R, Manstein DJ, Lehmann U, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutant IDH1 promotes leukemogenesis in vivo and can be specifically targeted in human AML. *Blood* 2013;122(16):2877-2887

Chizhov I, Hartmann FK, Hundt N, Tsiavaliaris G. Global fit analysis of myosin-5b motility reveals thermodynamics of Mg²⁺-sensitive acto-myosin-ADP states. *PLoS One* 2013;8(5):e64797

Chizhov I, Zorn B, Manstein DJ, Gärtner W. Kinetic and thermody-

- Vacher S, Campanacci V, Herrada I, Planson AG, Fetis S, Henriot V, David V, Oguevetskaia K, Lakisic G, Pierre F, Steffen A, Boyreau A, Peyrieras N, Rottner K, Zinn-Justin S, Cherfils J, Bieche I, Alexandrova AY, David NB, Small JV, Faix J, Blanchoin L, Gautreau A. Inhibitory signalling to the Arp2/3 complex steers cell migration. *Nature* 2013;503(7475):281-284
- Disanza A, Bisi S, Winterhoff M, Milanese F, Ushakov DS, Kast D, Marighetti P, Romet-Lemonne G, Müller HM, Nickel W, Linkner J, Waterschoot D, Ampe C, Cortellino S, Palamidessi A, Dominguez R, Carlier MF, Faix J, Scita G. CDC42 switches IRSp53 from inhibition of actin growth to elongation by clustering of VASP. *EMBO J* 2013;32(20):2735-2750
- Faix J, Linkner J, Nordholz B, Platt JL, Liao XH, Kimmel AR. The application of the Cre-loxP system for generating multiple knock-out and knock-in targeted loci. *Methods Mol Biol* 2013;983:249-267
- Hellert J, Weidner-Glunde M, Krause J, Richter U, Adler H, Fedorov R, Pietrek M, Rückert J, Ritter C, Schulz TF, Lührs T. A structural basis for BRD2/4-mediated host chromatin interaction and oligomer assembly of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and murine gammaherpesvirus LANA proteins. *PLoS Pathog* 2013;9(10):e1003640
- Junemann A, Winterhoff M, Nordholz B, Rottner K, Eichinger L, Gräf R, Faix J. ForC lacks canonical formin activity but bundles actin filaments and is required for multicellular development of Dictyostelium cells. *Eur J Cell Biol* 2013;92(6-7):201-212
- Koestler SA, Steffen A, Nemethova M, Winterhoff M, Luo N, Holleboom JM, Krupp J, Jacob S, Vinzenz M, Schur F, Schlüter K, Gunning PW, Winkler C, Schmeiser C, Faix J, Stradal TE, Small JV, Rottner K. Arp2/3 complex is essential for actin network treadmill as well as for targeting of capping protein and cofilin. *Mol Biol Cell* 2013;24(18):2861-2875
- Lakshminarasimhan M, Curth U, Moniot S, Mosalaganti S, Raunser S, Steegborn C. Molecular architecture of the human protein deacetylase Sirt1 and its regulation by AROS and resveratrol. *Biosci Rep* 2013;33(3):DOI: 10.1042/BSR20120121
- Mackeldanz P, Alves J, Möncke-Buchner E, Wyszomirski KH, Krüger DH, Reuter M. Functional consequences of mutating conserved SF2 helicase motifs in the Type III restriction endonuclease EcoP15I translocase domain. *Biochimie* 2013;95(4):817-823
- Müller M, Diensthuber RP, Chizhov I, Claus P, Heissler SM, Preller M, Taft MH, Manstein DJ. Distinct Functional Interactions between Actin Isoforms and Nonsarcomeric Myosins. *PLoS One* 2013;8(7):e70636
- Münnich S, Manstein DJ. Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human myosin 1c in complex with calmodulin. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 2013;69(Pt 9):1020-1022
- Naue N, Beerbaum M, Bogutzki A, Schmieder P, Curth U. The helicase-binding domain of Escherichia coli DnaG primase interacts with the highly conserved C-terminal region of single-stranded DNA-binding protein. *Nucleic Acids Res* 2013;41(8):4507-4517
- Pleiser S, Banchaabouchi MA, Samol-Wolf A, Farley D, Welz T, Wellbourne-Wood J, Gehring I, Linkner J, Faix J, Riemenschneider MJ, Dietrich S, Kerkhoff E. Enhanced fear expression in Spir-1 actin organizer mutant mice. *Eur J Cell Biol* 2013;DOI: 10.1016/j.ejcb.2013.11.001
- Preller M, Holmes KC. The myosin start-of-power stroke state and how actin binding drives the power stroke. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2013;70(10):651-660
- Rai A, Tzvetkov N, Manstein DJ. Functional dissection of the dictyostelium discoideum dynamin B mitochondrial targeting sequence. *PLoS One* 2013;8(2):e56975
- Ringel P, Krause J, van den Heuvel J, Curth U, Pierik AJ, Herzog S, Mendel RR, Kruse T. Biochemical Characterization of Molybdenum Cofactor-free Nitrate Reductase from Neurospora crassa. *J Biol Chem* 2013;288(20):14657-14671
- Steffen A, Ladwein M, Dimchev GA, Hein A, Schwenkmezger L, Arens S, Ladwein KI, Holleboom JM, Schur F, Small JV, Schwarz J, Gerhard R, Faix J, Stradal TE, Brakebusch C, Rottner K. Rac function is critical for cell migration but not required for spreading and focal adhesion formation. *J Cell Sci* 2013;126(Pt. 20):4572-4588
- Swaminathan K, Müller-Taubenberger A, Faix J, Rivero F, Noegel AA. A Cdc42- and Rac-interactive binding (CRIB) domain mediates functions of coronin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(1):E25-E33
- Taft MH, Behrmann E, Munske-Weidemann LC, Thiel C, Raunser S, Manstein DJ. Functional Characterization of Human Myosin-18A and its Interaction with F-actin and GOLPH3. *J Biol Chem* 2013;288(42):30029-30041
- Winterhoff M, Junemann A, Nordholz B, Linkner J, Schleicher M, Faix J. The Diaphanous-related formin dDia1 is required for highly directional phototaxis and formation of properly sized fruiting bodies in Dictyostelium. *Eur J Cell Biol* 2013;DOI: 10.1016/j.ejcb.2013.11.002
- Yan S, Lv Z, Winterhoff M, Wenzl C, Zobel T, Faix J, Bogdan S, Grosshans J. The F-BAR protein Cip4/Toca-1 antagonizes the formin Diaphanous in membrane stabilization and compartmentalization. *J Cell Sci* 2013;126(Pt 8):1796-1805
- Yuan S, Topf M, Reubold TF, Eschenburg S, Akey CW. Changes in Apaf-1 conformation that drive apoptosome assembly. *Biochemistry* 2013;52(13):2319-2327
- Zhao H, Ghirlando R, Piszczek G, Curth U, Brautigam CA, Schuck P. Recorded scan times can limit the accuracy of sedimentation coefficients in analytical ultracentrifugation. *Anal Biochem* 2013;437(1):104-108

Übersichtsarbeiten

- Faix J, Weber I. A dual role model for active Rac1 in cell migration. *Small GTPases* 2013;4(2):110-115
- Preller M, Manstein DJ. Myosin structure, allostery, and mechanochemistry. *Structure* 2013;21(11):1911-1922

Abstracts

2013 wurden 36 Abstracts publiziert.

Promotionen

Chinthalapudi, Krishna (Dr. rer. nat.): Structural and functional dissection of allosteric pathways in myosin motor domains.

Müller Mirco, Jürgen (Dr. rer. nat.): Functional characterization of cytoplasmic [beta]- and [gamma]-actin and cardiac actin mutations involved in cardiomyopathy.

Radke, Michael B. (Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem.): Energetic coupling in β -Cardiac myosin.

Diplome

Gumescheimer, Denis (Dipl.Biochem.): Biochemische und biophysikalische Charakterisierung von Interaktionen zwischen humanen Dynaminen und deren Wechselwirkungspartnern.

Master

Libudda, Fabienne (M.Sc. Biochemie): Heterologe Expression verschiedener Varianten des Apoptose-Proteins Apaf-1.

Pille, Franziska (M. Sc.): Biochemische Untersuchung der Wechselwirkung zwischen den humanen Proteinen Survivin und HBXIP.

Stipendien

Lohöfener, Jan: Molecular Medicine / Designing allosteric OAS activators as potential antiviral agents.

Radke, Michael: Molecular Medicine / Energetic coupling in beta-cardiac myosin.

Hundt, Nikolas: Molecular Medicine / Isoform-specific actomyosin interactions in nonmuscle cells.

Rajendraprasad, Girish: Molecular Medicine / Molecular and functional dissection of myosins at the membrane-cytoskeleton interphase.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.): Senator, Vorsitzender der Sektion I, Stellvertretender Sprecher des Forums der Abteilungsdirektoren, Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats der MHH Forschungswerkstätten; Mitglied des Deutschen Komitees für

Synchrotron Forschung; Mitglied des Direktoriums des Center for Structural Systems Biology; Editor von FEBS Letters; Editor des Journal of Muscle Research and Cell Motility; Editor von FEBS Open Bio, Editorial Board Member von Bioarchitecture; Gutachterfähigkeit für diverse wissenschaftliche Zeitschriften, DFG, BMBF, AvH Stiftung, BBSRC (U.K.), FWF (Österreich), Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank, Murdock Trust (U.S.A.), American Heart Association (U.S.A.) und bei der Besetzung von Lehrstühlen und ähnlichen akademischen Positionen im In- und Ausland.

Alves, Jürgen (Prof. Dr.): Mitglied des Vorstands der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM), Mitglied der Sachverständigenkommission beim Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen; Gutachter für die Alexander von Humboldt-Stiftung, die Studienstiftung des Deutschen Volkes und das Journal Biochimie.

Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.): Gutachterfähigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Gutachter für internationale PhD-Programme und die Fachzeitschriften PloS One, J Neurochem, European J Cell Biol, Small.

Faix, Jan (Prof. Dr.): Instruktor der DFG-geförderten „Summer school on Actin Dynamics“, Gutachterfähigkeit für DFG, NSF und Wellcome Trust sowie die wissenschaftliche Zeitschriften Nature Cell Biol, Dev Cell, EMBO J, J Cell Bio, Curr Biol, J Cell Sci, European J Cell Biol, Editorial Board Mitglied des Journals Cytoskeleton.

Curth, Ute (PD Dr.): Gutachterfähigkeit für diverse Zeitschriften.

Patente

Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Fedorov, Roman (Dr.), Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), MHH; Knölker, Hans-Joachim (Prof. Dr.), Martin, Rene (Dr.) Kirst, Juliane (Dr.) Gutzeit, Herwig (Prof. Dr.), Böhl, Markus (Dr.), Technische Universität Dresden: Means for treating myosin-related diseases (EP08852916.9).

Manstein, Dietmar (Prof. Dr.) Preller, Matthias (Prof. Dr.) MHH; Kalesse, Markus (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover: Novel means and methods for treating malaria and other parasitic disorders (EP12190851.1).

Forschungseinrichtung Strukturanalyse

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

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

- Keywords: Myosin, Aktin, Tropomyosin, Troponin, Formin, Dynamin, G-Proteine, Apaf-1, Apoptose, UDP-Glucose-Pyrophosphorylase, 2',5'-Oligoadenylatsynthetase, Allosterie, Enzymkinetik, T-Sprung, Wirkstoffdesign, Röntgenstrukturanalyse, analytische Ultrazentrifugation, Thermophorese, T-Sprung

Forschungsprofil

Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse zielen auf ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Proteinen und ihren Liganden. Da die Geschwindigkeit der Sequenzierung ganzer Genome die Möglichkeiten der Sequenzierungszentren bei weitem übertrifft die Sequenz zu annotieren und die Funktion der Genprodukte zu beschreiben, besteht im „postgenomischen Zeitalter“ ein großer Bedarf nach schnellen und effizienten Methoden, die es erlauben sowohl die Struktur wie auch die Funktion neuer Genprodukte experimentell zu bestimmen. Weitere Herausforderungen bei der Bestimmung der Funktion einzelner Genprodukte ergeben sich aus der Tatsache, dass posttranslationale Modifikationen und die Wechselwirkung mit anderen Proteinen, Stoffwechselprodukten und Naturstoffen, die Bestandteile unserer täglichen Nahrung sind, die Funktion vieler Genprodukte in erheblichem Umfang 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 strukturbioologischen Ansätzen und molekularen Simulationsmethoden eine wichtige Rolle. Strukturbioologische 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

Regulation der Muskelkontraktion

Das Zusammenspiel der Proteine Myosin, Aktin, Tropomyosin und Troponin ermöglicht die kontrollierte Kontraktion und Versteifung von Muskeln. Wie genau dies funktioniert, ist zwar in theoretischen Modellen beschrieben, allerdings bisher nie im Detail beobachtet worden. Gemeinsam mit Forschern des Max-Planck-Instituts für Molekulare Physiologie in Dortmund, der Ruhr-Universität Bochum sowie der University of Texas in Houston ist es uns gelungen, den Muskelkomplex mit bisher unerreichter Genauigkeit von 0,8 Nanometern sichtbar zu machen. Dies ermöglicht es erstmals, die genauen Vorgänge bei Muskelkontraktionen zu zeigen und auch die genaue Position von krankheitsverursachenden Mutationen der Muskelproteine zu erkennen.

Beim Zusammenziehen von Muskeln bewegt sich Myosin unter Energieverbrauch entlang von Aktinfäden. Dabei regulieren Troponin und Tropomyosin die Bindung des Myosins an das Aktin: Geben sie die Bindungsstellen des Myosins am Aktin frei, so kann der Myosinmotor andocken, unter Kraftentwicklung gelenkartig abknicken, Aktin mit sich ziehen und so den Muskel kontrahieren. Mit Hilfe neuer methodischer Ansätze und durch Kombination von Elektronenmikroskopie, Röntgenkristallographie und computergestützter Simulationstechniken können die diesem Modell zugrundeliegenden Wechselwirkungen nun erstmals im Detail gezeigt werden. Sie geben einen genauen Einblick in die strukturellen Elemente des Muskels und erlauben somit das Zusammenspiel der einzelnen Proteine im Muskel besser zu verstehen.

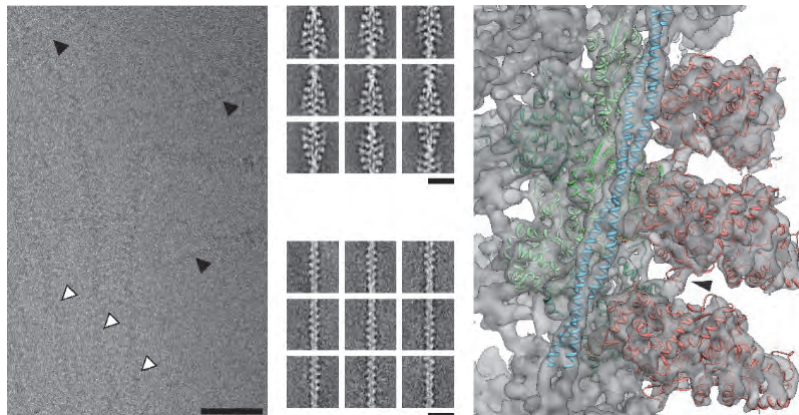


Abb. 1: Der Weg von der kryoelektronenmikroskopischen Aufnahme zum atomaren Modell des regulierten Aktomyosinkomplexes.

Weiterführende Arbeiten zielen auf die Aufklärung gewebespezifischer Unterschiede in der Regulation der Wechselwirkung zwischen Myosin und Aktinfäden in Nichtmuskelzellen.

Publikationen zur Aktomyosinfunktion unter Beteiligung der Einrichtung:

Preller, M., and Manstein, D.J. (2013). Myosin structure, allostery, and mechano-chemistry. *Structure* 21, 1911-1922.

Heissler, S.M., and Manstein, D.J. (2013). Nonmuscle myosin-2: mix and match. *Cell Mol Life Sci* 70, 1-21.

Müller, M., Diensthuber, R.P., Chizhov, I., Claus, P., Heissler, S.M., Preller, M., Taft, M.H., and Manstein, D.J. (2013). Distinct functional interactions between actin isoforms and nonsarcomeric myosins. *PLoS One* 8, e70636.

Münnich, S., and Manstein, D.J. (2013). Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human myosin 1c in complex with calmodulin. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 69, 1020-1022.

Taft, M.H., Behrmann, E., Munske-Weidemann, L.C., Thiel, C., Raunser, S., and Manstein, D.J. (2013). Functional characterization of human myosin-18A and its interaction with F-actin and GOLPH3. *J Biol Chem* 288, 30029-30041.

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Raunser, Stefan (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund, Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Inst. für Molekular und Zellphysiologie; Preller, Matthias (Prof. Dr.), Inst. für Biophysikalische Chemie, Müller, Mirco (Dr. Dr.) Inst. für Biophysikalische Chemie; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Analyse der bestimmenden molekularen Faktoren für die Funktion von Apaf-1

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.); Kooperationspartner: Reubold, Thomas (Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH, Akey, Christopher (Prof. Dr.), Boston University School of Medicine, U.S.A.; Förderung: DFG

Protein complexes regulating the activity of caspase-9 in apoptosis

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.); Kooperationspartner: Reubold, Thomas (Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von Dynaminen im Komplex mit Proteininteraktionspartnern und Kleinmoleküleffektoren

■ Projektleitung: Reubold, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Eschenburg, Susanne (Dr.), Strukturanalyse, MHH; Daumke, Oliver (Prof. Dr.), Faelber, Katja (Dr.) MDC, Berlin; Förderung: Land Niedersachsen

The role of alpha1-Antitrypsin in inflammation: effects on neutrophil adhesion and Neutrophil Extracellular Traps (NETs) formation

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

Time-resolved absorption spectroscopy of retinal proteins, phytochromes, and heme proteins

■ Projektleitung: Chizhov, Igor (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Gärtner, Wolfgang (Prof. Dr.) Max-Planck-Institut für Chemische Energiekonversion, Mülheim; Engelhard, Martin (Prof. Dr.) Max Planck Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund

Allosteric regulation of UDP-glucose and UDP-sugar pyrophosphorylases: a way to design new anti-leishmanial drugs

■ Projektleitung: Fedorov, Roman (Dr.); Kooperationspartner: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Führung, Jana (Dr.), Routier Françoise (Prof. Dr.) Institut für Zelluläre Chemie, MHH; Förderung: HiLF, MHH

Designing allosteric OAS activators as potential anti-viral agents

■ Projektleitung: Fedorov, Roman (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Kay-Fedorov, Penelope C. (Dr.) Institut für Virologie, MHH; Tishchenko, Svetlana (Dr.), Nikulin, Alexey (Dr.) Institute of Protein Research, Russian Academy of Science; Förderung: Land Niedersachsen

Strukturbasierte Entwicklung niedermolekularer Hemmstoffe gegen Mutanten von IDH1

■ Projektleitung: Preller, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heuser, Michael (PD Dr.), Klinik für Hämatol./Onkol., MHH; Förderung: Land Niedersachsen

Untersuchungen zum Mechanismus des Kraftschlags und der strukturellen Zustände entlang des Aktomyosinzyklus

■ Projektleitung: Preller, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Holmes, Kenneth C. (Prof. Dr.), Max Planck Institute for Medical Research, Heidelberg; Förderung: Land Niedersachsen

Originalpublikationen

Führung J, Cramer JT, Routier FH, Lamerz A-C, Baruch P, Gerardy-Schahn R, Fedorov R. Catalytic mechanism and allosteric regulation of UDP-glucose pyrophosphorylase from *Leishmania major*. ACS Catal 2013;3(12):2976-2985

Führung J, Damerow S, Fedorov R, Schneider J, Münster-Kühnel AK, Gerardy-Schahn R. Octamerization is essential for enzymatic function of human UDP-glucose pyrophosphorylase. Glycobiology 2013;23(4):426-437

Abstracts

2013 wurden 23 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Fedorov, Roman (Dr.): Koordinator von Synchrotronmesszeit für Mitarbeiter der MHH am DESY (Hamburg), BESSY II (Berlin), ESRF (Grenoble) und der Life Sciences Block Allocation Group (BAG MX-1421 / MX-1528) für Synchrotronforschung an der European Synchrotron Radiation Facility. Gutachter für diverse Zeitschriften.

Eschenburg, Susanne: Gutachtertätigkeit für diverse Zeitschriften.

Patente

Heuser, Michael (PD Dr.), Chaturvedi, Anuhar (Dr.), Preller, Matthias (Prof. Dr.): Means and Methods for Treating Cancer.

Institut für Klinische Biochemie

■ Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen

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

■ Keywords: Pankreatische Betazelle, Typ 1 Diabetes mellitus, Typ 2 Diabetes mellitus, Funktion & Dysfunktion der pankreatischen Betazelle

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 Betazellen 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 Betazellen 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, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (MWK), Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Die Stiftung „Das zuckerkranken Kind“ in der Deutschen Diabetes Stiftung, Kommission der Europäischen Union, Brüssel.

Forschungsprojekte

Vergleichende Studien zur Pankreasmorphologie in vier Tiermodellen und im Pankreas von Patienten mit Typ 1 Diabetes

Tiermodelle haben in der Diabetesforschung eine zentrale Bedeutung bei der Aufklärung der zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen des Typ 1 Diabetes. Andererseits steht im Hintergrund dieser Forschung die Frage, welchen Wert derartige Tiermodelle für die Aufklärung der Krankheitsmechanismen beim Menschen haben. Für den Typ 1 Diabetes mellitus gibt es drei aufgrund einer jeweils spezifischen Spontanmutation entstandene Modelle der Ratte (BB Ratte, Komeda Ratte, LEW.1AR1-iddm Ratte) sowie ein Modell der Maus (NOD Maus). Alle vier Tiermodelle sind Modelle des Autoimmundiabetes. Das älteste dieser Tiermodelle der Ratte ist die BB (BioBreeding) Ratte, die aus Kanada stammt und erstmals Anfang der 1970er Jahre beschrieben wurde. Die Komeda Ratte stammt aus Japan und wurde erstmals Anfang der 1990er Jahre beschrieben. Das jüngste der drei Rattenmodelle des Typ 1 Diabetes ist die LEW.1AR1-iddm Ratte, die im Institut für Versuchstierkunde der Medizinischen Hochschule Hannover durch eine Spontanmutation entstand und erstmalig 2001 beschrieben wurde. Die NOD (Non-Obese Diabetic) Maus stammt ebenfalls aus Japan und wurde erstmalig in den 1970er Jahren beschrieben. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 in der Fachzeitschrift *Diabetologia* wurden Pankreata dieser vier Tiermodelle des Typ 1 Diabetes mit Pankreata von Patienten mit Typ 1 Diabetes verglichen und zwar speziell hinsichtlich des zur Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen führenden Krankheitsprozesses, der durch einen Autoimmunangriff auf die Betazellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas abläuft. Mit verschiedenen Methoden, wozu neben der Immunhistochemie insbesondere auch in situ RT-PCR Analysen für die Genexpression gehörten, wurden die verschiedenen Immunzellsubpopulationen im Pankreasinselinfiltrat sowie das Muster der Zytokinexpression in diesen infiltrierenden Immunzellen sowie die daraus resultierenden Folgen für Veränderungen einer Vielzahl von Struktur- und Funktionsparametern in den angegriffenen Betazellen untersucht. Der Angriff dieser infiltrierenden Immunzellen führt letztlich zum durch Apoptose vermittelten

Tod der insulinproduzierenden Betazellen und in der Folge zur klinischen Manifestation eines Typ 1 Diabetes mellitus. Identifiziert werden konnten in den infiltrierten Inseln in abnehmender Häufigkeit insbesondere CD8 T-Zellen, CD68 Makrophagen sowie CD4 T-Zellen in allen Tiermodellen und in der menschlichen Situation nach Diabetesmanifestation. Alle Immunzellen des Pankreasinselinfiltrats sind durch die Expression von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen als aktiviert gekennzeichnet. Verantwortlich für den Betazelltod ist nicht die Immunzellinfiltration der Pankreasinseln als solche, sondern die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus den aktivierten Immunzellen des Infiltrats. Bei diesen freigesetzten zytotoxischen Zytokinen handelt es sich zum einen bei allen vier Tiermodellen um das Zytokin TNF- α . Zum anderen setzen die infiltrierenden Immunzellen in der NOD Maus, der BB Ratte und der LEW.1AR1-iddm Ratte ebenso wie in den infiltrierten Inseln von Patienten mit Typ 1 Diabetes als weiteres pro-inflammatorisches Zytokin IL-1 β frei. Das Zytokin IFN- γ wurde sowohl auf Gen- als auch auf Proteinebene in nur verhältnismäßig geringem Maße exprimiert. Durch einen molekularen Mechanismus, den wir bereits in früheren Untersuchungen *in vitro* identifiziert hatten, kommt es durch einen sogenannten nitrooxidativen Stress infolge einer Interaktion von TNF- α und IL-1 β zur zytokinvermittelten Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen. Damit erlauben die Ergebnisse dieser Studie die Schlussfolgerung, dass bei diesen drei Tiermodellen der zur Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen führende Krankheitsverlauf vergleichbar mit dem ist, der im Pankreas von Patienten mit Typ 1 Diabetes abläuft. Nur eines der vier untersuchten Tiermodelle, nämlich die Kameda Ratte, verhielt sich anders hinsichtlich ihres Expressionsmusters der proinflammatorischen Zytokine. In der Kameda Ratte wurde neben TNF- α das proinflammatorische Zytokin IFN- γ sehr stark exprimiert. Aus früheren tierexperimentellen Studien wissen wir, dass diese beiden Zytokine zusammen auch stark betazelltoxisch wirken, so dass sich durch dieses Zytokinmuster auch der Betazelltod in diesem Modell des Typ 1 Diabetes erklären lässt. Dieses Zytokin-Expressionsmuster in der Kameda Ratte entspricht aber nicht dem beim Menschen, so dass dieses Tiermodell nur eingeschränkt geeignet ist für Studien zu den Pathomechanismen, die der Entstehung des Typ 1 Diabetes beim Menschen zugrunde liegen. Insgesamt lässt sich sagen, dass die LEW.1AR1-iddm Ratte das Tiermodell des Typ Diabetes ist, welches der Situation beim humanen Typ 1 Diabetes am besten entspricht. Denn dieses Tiermodell zeigt im Gegensatz zur NOD Maus eine ausgewogene Geschlechtsverteilung und im Gegensatz zur BB Ratte keine Lymphopenie. Beides sind keine typischen Charakteristika des Typ 1 Diabetes beim Menschen. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, dass der Typ 1 Diabetes sich von vielen anderen Autoimmunerkrankungen dadurch unterscheidet, dass keine Präferenz für das weibliche Geschlecht vorliegt. Somit tragen diese neuen Studien wesentlich zur Beantwortung der Frage bei, welchen Wert Tiermodelle in der Autoimmun-Diabetesforschung für die Translation zum Menschen haben können. Da diese Tiermodelle auch häufig für die präklinische Evaluation von neuen Therapieansätzen zur Prävention des Typ 1 Diabetes genutzt werden, erlauben die vorliegenden Versuchsergebnisse die Schlussfolgerung, dass sich für derartige Zwecke insbesondere das Tiermodell der LEW.1AR1-iddm Ratte eignet.

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.), Arndt, Tanja (Dr.), Taivankhuu, Terbish (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Kooperationspartner: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.), Wedekind, Dirk (PD Dr.), Institut für Versuchstierkunde der MHH, Meyer zu Vilsendorf, Andreas (Dr.), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH, Marselli, Lorella (Dr.), Marchetti, Piero (Prof. Dr.), Universität Pisa, Italien, Harada, Nagakatsu (Dr.), Nakaya, Yutaka (Prof. Dr.), Universität Tokushima, Japan, Wang, Gen-Sheng, Scott, Fraser W, Ottawa Hospital Research Institute, Kanada, Gysemans, Conny (Dr.), Mathieu, Chantal (Prof. Dr.), Katholische Universität Leuven, Belgien, Förderung: DFG, EU (NAIMIT)

Weitere Forschungsprojekte

Die Bedeutung von Prostaglandinen und Sphingosin-1-Phosphat Metaboliten für die Toxizität von proinflammatorischen Zytokinen sowie den Schutz vor der Toxizität

■ Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr.), Hahn, Claudine, Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Förderung: EU (NAIMIT), Stiftung „Das zuckerkranke Kind“

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

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

Somatische Gentherapie des Diabetes mellitus zur Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage durch hepatische Insulinfreisetzung mittels Etablierung einer extrapancreatischen Insulinersatzproduktion

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

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: Jörns, Anne (Prof. Dr.), Arndt, Tanja (Dr.), Taivankhuu, Terbish (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Kooperationspartner: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.), Wedekind, Dirk (PD Dr.), Institut für Versuchstierkunde der MHH, Förderung: DFG, EU (NAIMIT)

Posttranslationale Regulation des Glucosensorenzyms Glucokinase in β -Zellen des Pankreas und der Leber sowie intrazelluläre Calcium- und Glucosemessungen

■ Projektleitung: Baltrusch, Simone (Prof. Dr.), Kaminski, Martin (Dr.), Hofmeister-Brix, Anke (Dr.), Langer, Sara (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Förderung: EU (IMIDIA)

Mechanismen der Lipotoxizität in insulinproduzierenden Zellen beim Typ 2 Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Elsner, Matthias (PD Dr.), Thomas Plötz, Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Förderung: EU (BetaBat)

Die Bedeutung des oxidativen Stresses im Endoplasmatischen Retikulum (ER) für die Entstehung des ER Stresses und den Zelltod in den β -Zellen des Pankreas

■ Projektleitung: Mehmeti, Ilir (Dr.), Lortz, Stephan (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Förderung: EU (BetaBat)

Molekularmorphologische Charakterisierung der β -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: Meyer zu Vilsendorf, Andreas (Dr.), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH, Förderung: EU (NAIMIT, IMIDIA)

Mechanismen des immunvermittelten Diabetes in der Cohen Ratte

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

T-Zellvariabilität in der Lymphozytenpopulation des peripheren Bluts in der IDDM Ratte, einem Tiermodells des Typ 1 Diabetes

■ Projektleitung: Arndt, Tanja (Dr.), Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Kooperationspartner: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.), Wedekind, Dirk (PD Dr.), Institut für Versuchstierkunde der MHH, Förderung: DFG, EU (NAIMIT)

Regulation des Pubertätsbeginns durch übergeschaltete Kontrollmechanismen und Umweltfaktoren

■ Projektleitung: Heger, Sabine (PD Dr.), Müller, Johanna (Dr.), Rulfs, Tomke, Möller, Hanna, Förderung: DFG

Originalpublikationen

Arndt T, Jörns A, Weiss H, Tiedge M, Hedrich HJ, Lenzen S, Wedekind D. A variable CD3(+) T-cell frequency in peripheral blood lymphocytes associated with type 1 diabetes mellitus development in the LEW.1AR1-iddm rat. *PLoS One* 2013;8(5):e64305

Cukier P, Wright H, Rulfs T, Silveira LF, Teles MG, Mendonca BB, Arnhold JJ, Heger S, Latronico AC, Ojeda SR, Brito VN. Molecular and Gene Network Analysis of Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1) and Enhanced at Puberty (EAP1) Genes in Patients with GnRH-Dependent Pubertal Disorders. *Horm Res Paediatr* 2013;80(4):257-266

Elsner M, Naujok O, Jörns A, Lenzen S. Comment on Binhai Ren et al. (2013; 15: 28-41): long-term reversal of diabetes in non-obese diabetic mice by liver-directed gene therapy. *J Gene Med* 2013;15(8-9):306-308

Franssen D, Ioannou YS, Alvarez-Real A, Gerard A, Mueller JK, Heger S, Bourguignon JP, Parent AS. Pubertal timing after neonatal diethylstilbestrol exposure in female rats: Neuroendocrine vs peripheral effects and additive role of prenatal food restriction. *Reprod Toxicol* 2013;DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.10.006

Ghaly H, Jörns A, Rustenbeck I. Effect of fluoroquinolones on mitochondrial function in pancreatic beta cells. *Eur J Pharm Sci* 2014;52:206-214

Hofmeister-Brix A, Kollmann K, Langer S, Schultz J, Lenzen S, Baltrusch S. Identification of the ubiquitin-like domain of midnolin as a new glucokinase interaction partner. *J Biol Chem* 2013;288(50):35824-35839

Hofmeister-Brix A, Lenzen S, Baltrusch S. The ubiquitin-proteasome system regulates the stability and activity of the glucose sensor glucokinase in pancreatic beta-cells. *Biochem J* 2013;456(2):173-184

Jörns A, Arndt T, Zu Vilsendorf AM, Klempnauer J, Wedekind D, Hedrich HJ, Marselli L, Marchetti P, Harada N, Nakaya Y, Wang GS, Scott FW, Gysemans C, Mathieu C, Lenzen S. Islet infiltration, cytokine expression and beta cell death in the NOD mouse, BB rat, Kameda rat, LEW.1AR1-iddm rat and humans with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57(3):512-521

Kaminski MT, Schultz J, Waterstradt R, Tiedge M, Lenzen S, Baltrusch S. Glucose-induced dissociation of glucokinase from its regulatory protein in the nucleus of hepatocytes prior to nuclear export. *Biochim Biophys Acta* 2013;1843(3):554-564

Lortz S, Gurgul-Convey E, Naujok O, Lenzen S. Overexpression of the antioxidant enzyme catalase does not interfere with the glucose responsiveness of insulin-secreting INS-1E cells and rat islets. *Diabetologia* 2013;56(4):774-782

Mueller JK, Heger S. Endocrine disrupting chemicals affect the, Gonadotropin releasing hormone neuronal network. *Reprod Toxicol* 2013;DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.10.011

Skalniak L, Gurgul-Convey E, Okreglicka K, Skalniak A, Jura J. Limited GADD45alpha expression and function in IL-1beta toxicity towards

insulin-producing cells. *Acta Biochim Pol* 2013;60(4):595-602

Weksler-Zangen S, Jörns A, Tarsi-Chen L, Vernea F, Aharon-Hananel G, Saada A, Lenzen S, Raz I. Dietary copper supplementation restores beta-cell function of Cohen diabetic rats: a link between mitochondrial function and glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304(10):E1023-34

Abstracts

2013 wurden 7 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Elsner, Matthias (PD Dr. rer. nat.): Molekulare Mechanismen der β -Zellschädigung in den Langerhansschen Inseln des Pankreas durch Streptozotocin, Alloxan und freie Fettsäuren.

Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr. rer. nat.): Ursachen für die außergewöhnliche Empfindlichkeit der pankreatischen Betazellen gegenüber proinflammatorischen Zytokinen - der geringe antioxidative und antiinflammatorische Abwehrstatus.

Promotionen

Hofmeister-Brix, Anke (Dr. rer. nat.): Die Rolle des Ubiquitin-Proteasom-Systems als posttranslatinaler Regulationsmechanismus der Glucokinase in den Beta-Zellen des Pankreas.

Master

Lentes, Jana (M.Sc.): Einfluss von GSK3 β -Inhibitoren auf den Phänotyp embryonaler Stammzellen.

Bachelor

Höfer, Anne (B.Sc.): Effekt freier Fettsäuren auf die Genexpression von insulinproduzierenden Zellen.

Kailing, Lyn Lisette (B.Sc.): Expressionsanalysen von Peroxiredoxin-Familienmitgliedern in insulinproduzierenden Gewebekulturzellen.

Melzer, Catharina (B.Sc.): Kompartimentspezifischer Calciumflux in insulinproduzierenden Zellen.

Rossdamm, Charlotte (B.Sc.): Untersuchung der Überexpression von glykosilierungsnegativen Katalasemutationen im Endoplasmatischen Retikulum von Insulin produzierenden Zellen.

Zumbrägel, Nadine (B.Sc.): Veränderungen der Vdr-Genexpression in der LEW.1AR1-iddm Ratte nach spezifischer Vitamin D Diät.

Wissenschaftspreise

Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr. rer. nat.): Menarini-Projektförderung, Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

Mehmeti, Ilir (Dr. rer. nat.): Förderpreis, 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

■ Keywords: Protein, Phosphorylierung/Protein, phosphorylation, Signaltransduktion/Signal, transduction, Posttranskriptionale Genregulation/Posttranscriptional, gene, regulation

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts für Physiologische Chemie werden Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel durch eine Modulation dieser 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. Dieser wird zur Zeit durch die Einbeziehung der Rolle von langen, nichtkodierenden RNAs (lncRNAs) ergänzt. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen und lncRNAs 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 p38MAPK-vermittelten Signaltransduktion sowie von entsprechenden downstream-Mechanismen der post-transkriptionellen Genregulation auf der Ebene der mRNA-Stabilität und -Translatierbarkeit. In der Gruppe von Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, lncRNAs, 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, lncRNAs und weiteren kovalenten Modifikationen. Arbeiten zum Zusammenhang zwischen dem Signaling von Rezeptortyrosinkinasen und der Prozessierung und dem selektiven Kernexport von mRNA erfolgen in der Gruppe von Prof. Tamura. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht.

In der Zentralen Forschungseinheit Transcriptomics (Leitung von Dr. Dittrich-Breiholz), welche dem Institut zugeordnet ist, werden Servicefunktionen in Mikroarray-basierter Transkriptomanalytik wahrgenommen und schwerpunktmäßig transkriptomweite Auswirkungen von verändertem Signaling analysiert.

Alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts sind an der Lehre in den Studiengängen Human- und Zahnmedizin bzw. Master und Bachelor Biochemie beteiligt, einige darüber hinaus an der Lehre in den Studiengängen Biologie, Chemie und Biomedizin und innerhalb der HBRS School of Excellence.

Forschungsprojekte

Identifizierung von neuronalen Proteinrezeptoren clostridieller Neurotoxine und Charakterisierung der Wechselwirkung

Botulinumneurotoxinen, von denen bislang acht serologisch unterscheidbare Typen (BoNT/A-H) bekannt sind, wird höchstes Bedrohungspotential für bioterroristische Attacken zugeschrieben. Insbesondere Serotyp A wird seit Jahren aber auch erfolgreich zur Behandlung von auf Hyperaktivität cholinergischer Neuronen beruhenden Erkrankungen, wie z.B. dem Blepharospasmus, dem hemifacialen Spasmus und dem Strabismus, bei Patienten eingesetzt. Um Gegenmittel

gegen natürlich auftretende Fälle von Botulismus als auch gegen bioterroristische Anschläge und Überdosierungen des Arzneimittels entwickeln zu können, ist es eine entscheidende Vorbedingung, den Mechanismus der Bindung der BoNTs an ihre zellulären Rezeptoren im Detail zu kennen. Unser Forschungsprojekt soll Informationen liefern, wie die BoNTs mit ihren spezifischen Proteinrezeptoren und ihren Korezeptoren, den Gangliosiden, interagieren.

Vorliegende Daten zeigten, dass alle BoNTs Ganglioside binden und BoNT/A, B, E, F und G eine stark konservierte Bindungstasche besitzen. Während jedoch BoNT/A, B und F mit höchster Affinität die Ganglioside GT1b und GD1a binden, bevorzugen BoNT/C und D die Ganglioside GD1b und GM1a. Wir haben die Affinitäten verschiedener Ganglioside für BoNT/G getestet und festgestellt, dass die ermittelte Reihenfolge GT1b > GD1a > GD1b genau der entspricht, die für BoNT/A, B und F festgestellt wurde (1). Daraus lässt sich schließen, dass für immerhin fünf BoNTs, darunter alle, die natürlichen Botulismus im Menschen hervorrufen, ein universeller Bindungsinhibitor an der Gangliosidbindungstasche wirksam sein sollte.

Als Proteinrezeptoren wurden intravesikuläre Abschnitte zweier integraler Proteine synaptischer Vesikel identifiziert, die im Zuge der Neurotransmitterfreisetzung auf der Nervenenzelloberfläche temporär exponiert werden. BoNT/A und BoNT/E binden an die Isoformen A und B des synaptischen Vesikelproteins 2 (SV2), und BoNT/A kann zusätzlich mit Isoform C interagieren. Vermutlich dient SV2 auch als Rezeptor für BoNT/D und BoNT/F. Demgegenüber machen sich BoNT/B und BoNT/G Synaptotagmin (Syt)-I und -II zu Nutze, um in Nervenzellen einzudringen (2).

Der Bindungsmodus von BoNT/B an Syt-II konnte vor einiger Zeit durch Kristallisation des Rezeptor-Toxin-Komplexes im atomaren Detail geklärt werden: ein 17 Aminosäuren langer Abschnitt von Syt-II bildet eine α -Helix am distalen Ende der sich aus HCC und HCN zusammensetzenden Rezeptorbindungsdomäne (HC) des Toxins (3). Entsprechende Kokristallisationsexperimente zwecks Aufklärung des BoNT/G-Syt Bindungsmechanismus scheiterten. Deshalb haben wir alle an der Bindung von Syt beteiligten Aminosäuren in BoNT/B und ebenso die entsprechenden Aminosäuren in BoNT/G gleichartig mutiert und zusätzlich (bei Vorliegen unterschiedlicher Aminosäuren) reziprok ausgetauscht. Die Mutanten wurden in Bindungsstudien und Neurotoxizitätsmessungen an Zwerchfellpräparationen der Maus charakterisiert. Es zeigte sich, dass alle Mutationen im strikt konservierten zentralen Abschnitt der sattelartigen Bindungstasche die Syt-Bindung von BoNT/B und G drastisch reduzierten. Da alle gleichartigen Austausche im umgebenden nicht konservierten Bereich bei BoNT/B und G jeweils vergleichbar stark negative Auswirkung auf die Bindungsaffinität und Neurotoxizität ergaben, ließ sich schließen, dass Syt in der Bindungstasche von BoNT/G ähnlich positioniert ist wie bei BoNT/B (1). „Molecular Modeling“-Studien in Zusammenarbeit mit Tino Eichner, Waltham, bestätigten dies, lieferten aber auch Belege dafür, dass das C-terminale Ende von Syt etwas an helikalem Charakter verliert und sich etwas in Richtung einer angrenzenden Schleife des Toxins biegt (1), was auf eine nicht ausformbare Salzbrücke von BoNT/G mit Syt-II-E57 zurückzuführen ist (Abb. 1). Die reziproken Austausche lieferten darüber hinaus die Information, dass zwei Aminosäureabweichungen in der Bindungstasche, Tryptophan anstelle von Tyrosin sowie Tyrosin anstelle eines Leucins, erklären können, warum BoNT/B höhere Affinität zu Syt-II als BoNT/G besitzt.

Über die Interaktion des Rezeptors SV2 mit BoNTs gab es keine Informationen. Deshalb sollte zunächst die Interaktionsstelle identifiziert werden. Hierfür haben wir BoNT/E an drei als Bindungstaschen in Betracht kommenden

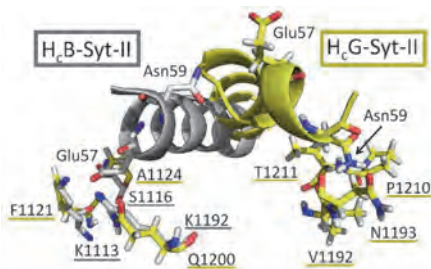


Abb. 1: „Molecular modeling“ Studien am HCG–Syt-II-Komplex. Simulationen wurden mit AMBER10 durchgeführt. Dargestellt ist der Komplex aus HCG gebundenen an Syt-II-44-60 (gelb; finale „Trajectories“ nach 40 ns), der mit der Struktur des HCB-Syt-II-Komplexes (grau, PDB: 2NM1) überlagert wurde. Wichtige Aminosäuren sind dargestellt. Aminosäuren von HCB und HCG sind im Einbuchstabencode, Aminosäuren von Syt-II im Dreibuchstabencode beschriftet. Die Aminosäuren 44-60 von Syt-II bilden eine α -Helix, die mit einer Bindungstasche am C-terminalen Ende der Rezeptorbindungsdomäne (HC) der Toxine in Wechselwirkung treten.

Stellen mutiert, insgesamt an 28 Positionen. Zwei Bindungstaschen wurden durch die Analyse der Oberfläche mittels eines Algorithmus (ODA, optimal docking area) vorhergesagt, ODA1 und ODA2, die dritte repräsentiert die analoge Position zur Bindungsstelle von Syt in BoNT/B und G (Abb. 2). Die Bindungsaffinität aller Mutanten wurde mittels „Pull-down“ Experimenten mit SV2A quantitativ ermittelt.

Nur drei der zehn getesteten Mutanten der Syt-Bindungstelle-homologen Tasche wiesen erniedrigte Affinität auf, während Mutationen in drei der 11 Positionen der ODA1-Tasche die Bindung nahezu aufhoben, ebenso wie alle drei

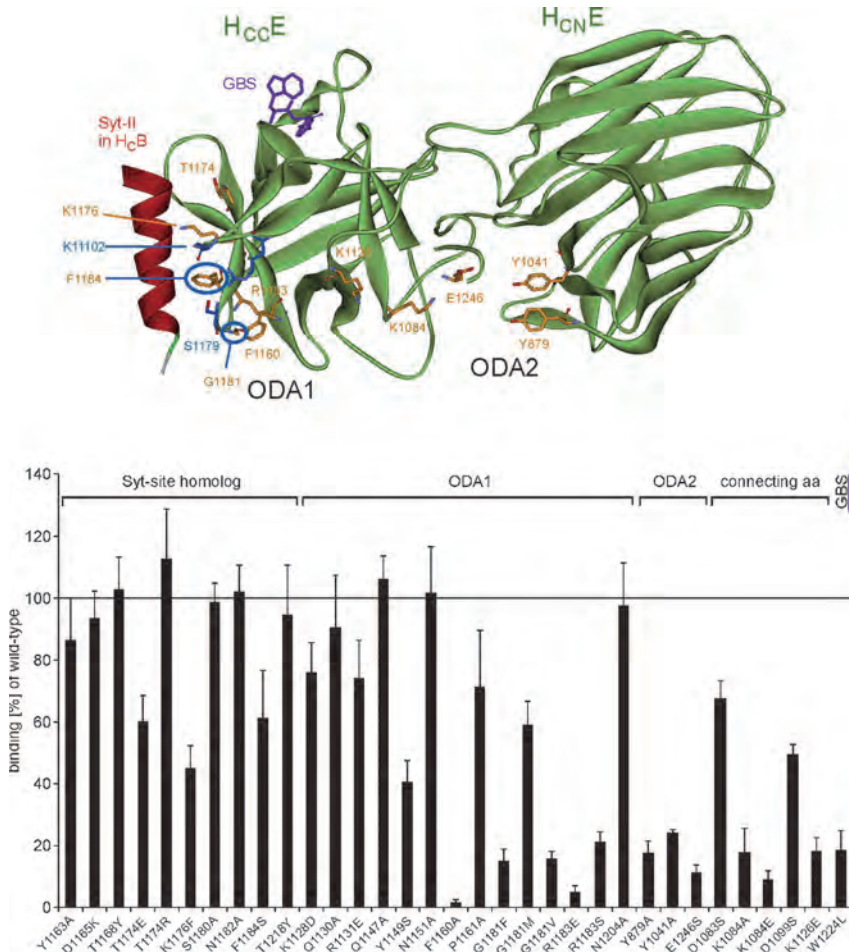


Abb. 2: Identifizierung der Bindungstaschen für SV2A in der Rezeptorbindungsdomäne von BoNT/E. Oben: Überlagerung der Strukturen des Komplexes aus HCB (nicht gezeigt) und daran gebundenem Syt-II (rot, PDB: 2NM1) mit HCE (grün, PDB: 3FFZ). Lila dargestellt ist die Gangliosid-Bindungstasche (GBS). Aminosäuren der Syt-Bindungstelle-homologen Tasche, der ODA1- und ODA2-Stellen wurden in HCE mutiert. Die Affinität aller Mutanten für SV2A wurde in „Pull-down“-Experimenten bestimmt. Aminosäuren, deren Austausch zu einer starken Affinitätsverringering führte, sind in der Struktur dargestellt (orange). Aminosäuren, die als Epitop für den BoNT/E neutralisierenden monoklonalen Antikörper 4E13 identifiziert werden konnten, sind ebenso abgebildet (blau). F1184 und G1181, die sowohl Teil des Epitops des Antikörpers sind als auch essentiell für die Interaktion mit dem Rezeptor SV2A, sind eingekreist (blau). Unten: Bindungsaffinität von Mutanten der Rezeptorbindungsdomäne von BoNT/E (HCE) für die große intravesikuläre Domäne des synaptischen Vesikelproteins SV2A.

Mutationen in der ODA2-Tasche (Abb. 2). Entsprechende Auswirkungen hatten diese Mutationen in Neurotoxizitätsmessungen an Zwerchfellpräparationen der Maus (4).

Im Gegensatz zur Bindungsstelle von Syt in BoNT/B und G ist der Interaktionsbereich von SV2 offenbar sehr ausgedehnt, liegt auf der Rückseite der die eng begrenzte Gangliosidbindungstasche ausbildenden Flanke des Toxins und erstreckt sich von der distalen Spitze entlang der gesamten HCC-Domäne bis zur Scharnierregion zwischen HCC- und HCN-Domäne (4, Abb.2). In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Jim Marks, UCSF, wurde anschließend das Epitop eines gegen BoNT/E gerichteten neutralisierenden monoklonalen Antikörpers, 4E13, durch Alanin-Scanning-Mutagenese bestimmt. Zwei der dabei ermittelten sechs wichtigen Aminosäuren, G1181 der ODA1-Tasche und F1184 der Syt-Bindungsstelle-homologen Tasche, hatten wir bereits als äußerst wichtig für die Interaktion mit SV2A identifiziert (Abb. 2). D.h. die Erkenntnis, dass das Epitop des neutralisierenden monoklonalen Antikörpers 4E13 mit dem SV2A bindenden Bereich der Rezeptorbindungsdomäne überlappt, liefert eine Betätigung für die Lokalisierung der Bindungstaschen durch Bindungsanalysen von HCE-Mutanten.

Die gewonnenen Informationen können für die Entwicklung von spezifischen Bindungsinhibitoren und ebenso zur gezielten Verbesserung der Wirksamkeit der BoNTs für medizinische Anwendungen genutzt werden.

Literatur

1. Willjes G, Mahrhold S, Strotmeier J, Eichner T, Rummel A, Binz T. Botulinum neurotoxin G binds synaptotagmin-II in a mode similar to serotype B: tyrosine-1186 and lysine-1191 cause its lower affinity. *Biochemistry*; 2013;52(22):3930-3938
2. Binz T, Rummel A. Cell entry strategy of clostridial neurotoxins. *J Neurochem*; 2009;109(6):1584-1595
3. Jin R, Rummel A, Binz T, Brunger AT. Botulinum neurotoxin B recognizes its protein receptor with high affinity and specificity. *Nature*; 2006;444:1092-1095.
4. Mahrhold S, Strotmeier J, Garcia-Rodriguez C, Lou J, Marks JD, Rummel A, Binz T. Identification of the SV2-protein receptor binding site of botulinum neurotoxin type E. *Biochem J*; 2013;453(1): 37-47

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Rummel, Andreas (Dr.), Toxikologie/MHH Marks, James D. (Prof. Dr.), Departments of Anesthesia and Pharmaceutical Chemistry, UCSF; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung und Modifikation der Substratspezifität clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Förderung: DFG

Untersuchung der Funktion der SNARE-Proteine im vesikulären Transport

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Davletov, Bazbek (Prof. Dr.), University of Sheffield, UK.

Further analysis of MK5-deficient mice: Role of MK5/ERK3/4 signalling in tumor suppression and neuronal functions

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

Regulation der TNF-Biosynthese durch MK2/3: Die Rolle der MK2/3-abhängigen Expression von TTP und seine Wechselwirkung mit weiteren ARE-bindenden Proteinen und Ko-Faktoren

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Tiedje, Christopher (Dr.); Förderung: DFG

Characterization of the Sept7 conditional knockout mice: General and cell-type specific functions of Sept7 and the Sept7/ERK3/MK5 signaling module

■ Projektleitung: Menon, Manoj (Dr.), Kotlyarov, Alexey (Dr.)

The role of post-transcriptional gene regulation, protein phosphorylation, the protein kinases MK2/3 and lncRNAs in macrophage polarization

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.)

Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle

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

Identifizierung translationell fehlregulierter mRNAs in Mammakarzinomzellen

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH, Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.), Institut für Physiologische Chemie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Long non-coding RNAs and their role in epithelial to mesenchymal transition

■ Projektleitung: Dhamija, Sonam (Dr.), Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Förderung: HiLF, MHH

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

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.)

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

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Kotlyarov, Alexey (Dr.), Niedenthal, Rainer (Dr.), Physiologische Chemie/MHH; Geers-Knörr, Cornelia (Dr.), Meissner, Joachim D. (Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie/MHH; Brandis, Almuth (Dr.), Pathologie/MHH; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr.); Kooperationspartner: Niedenthal, Rainer (Dr.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Physiologische Chemie, MHH, Meissner, Joachim D. (Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Jordan, Jens (Prof. Dr.), Engeli, Stefan (PD Dr.), Klinische Pharmakologie, MHH; Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Sportmedizin, MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr.), Core Unit Massenspektrometrie, MHH; Förderung: DFG

Die Funktion von THOC5, einem Mitglied des mRNA-Exportkomplexes THOC, bei der von Differenzierungs-Signalen induzierten Genexpression.

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

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

■ Projektleitung: Windheim, Mark (Dr.)

Originalpublikationen

Al-Samir S, Papadopoulos S, Scheibe RJ, Meissner JD, Cartron JP, Sly WS, Alper SL, Gros G, Endeward V. Activity and distribution of intracellular carbonic anhydrase II and their effects on the transport activity of anion exchanger AE1/SLC4A1. *J Physiol* 2013;591(Pt 20):4963-4982

Bertram S, Dijkman R, Habjan M, Heurich A, Gierer S, Glowacka I, Welsch K, Winkler M, Schneider H, Hofmann-Winkler H, Thiel V, Pöhlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol* 2013;87(11):6150-6160

Binz T. Clostridial neurotoxin light chains: devices for SNARE cleavage mediated blockade of neurotransmission. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;364:139-157

Damarla M, Parniani AR, Johnston L, Maredia H, Serebreni L, Hamdan O, Sidhaye VK, Shimoda LA, Myers AC, Crow MT, Schmidt EP, Machamer CE, Gaestel M, Rane MJ, Kolb TM, Kim BS, Damico RL, Hassoun PM. MK2 Mediates Apoptosis During Lung Vascular Permeability by Regulating Movement of Cleaved Caspase 3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;DOI: 10.1165/rcmb.2013-03610C

- Dhamija S, Winzen R, Doerrie A, Behrens G, Kuehne N, Schuarte C, Neumann E, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Holtmann H. Interleukin-17 (IL-17) and IL-1 activate translation of overlapping sets of mRNAs, including that of the negative regulator of inflammation, MCP1. *J Biol Chem* 2013;288(26):19250-19259
- Guess AJ, Ayoob R, Chanley M, Manley J, Cajaiba MM, Agrawal S, Pengal R, Pyle AL, Becknell B, Kopp JB, Ronkina N, Gaestel M, Benndorf R, Smoyer WE. Crucial roles of the protein kinases MK2 and MK3 in a mouse model of glomerulonephritis. *PLoS One* 2013;8(1):e54239
- Haas DA, Bala K, Büsche G, Weidner-Glunde M, Santag S, Kati S, Gramolelli S, Damas M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Rückert J, Varga Z, Keri G, Schulz TF. The Inflammatory Kinase MAP4K4 Promotes Reactivation of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus and Enhances the Invasiveness of Infected Endothelial Cells. *PLoS Pathog* 2013;9(11):e1003737
- Handscheck K, Beuerlein K, Jurida L, Bartkuhn M, Müller H, Soelch J, Weber A, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Scharfe M, Jarek M, Stellzig J, Schmitz ML, Kracht M. Cyclin-Dependent Kinase 6 Is a Chromatin-Bound Cofactor for NF-kappaB-Dependent Gene Expression. *Mol Cell* 2014;53(2):193-208
- Hochdörfer T, Tiedje C, Stumpo DJ, Blackshear PJ, Gaestel M, Huber M. LPS-induced production of TNF-alpha and IL-6 in mast cells is dependent on p38 but independent of TTP. *Cell Signal* 2013;25(6):1339-1347
- Höltje M, Schulze S, Strotmeier J, Mahrhold S, Richter K, Binz T, Bigalke H, Ahnert-Hilger G, Rummel A. Exchanging the minimal cell binding fragments of tetanus neurotoxin in botulinum neurotoxin A and B impacts their toxicity at the neuromuscular junction and central neurons. *Toxicol* 2013;75C:108-121
- Katholnig K, Kaltenecker CC, Hayakawa H, Rosner M, Lassnig C, Zlabinger GJ, Gaestel M, Müller M, Hengstschläger M, Hörl WH, Park JM, Saemann MD, Weichhart T. P38alpha Senses Environmental Stress to Control Innate Immune Responses Via Mechanistic Target of Rapamycin. *J Immunol* 2013;190(4):1519-1527
- Körper F, Bierwirth C, Schön M, Kunze M, Elvers I, Kranz D, Saini P, Menon MB, Walter D, Sorensen CS, Gaestel M, Helleday T, Schön MP, Döbelstein M. Damage-induced DNA replication stalling relies on MAPK-activated protein kinase 2 activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(42):16856-16861
- Mahrhold S, Strotmeier J, Garcia-Rodriguez C, Lou J, Marks JD, Rummel A, Binz T. Identification of the SV2 protein receptor-binding site of botulinum neurotoxin type E. *Biochem J* 2013;453(1):37-47
- Mao X, Li H, Sano Y, Gaestel M, Mo Park J, Payne AS. MAPKAP Kinase 2 (MK2)-Dependent and -Independent Models of Blister Formation in Pemphigus Vulgaris. *J Invest Dermatol* 2014;134(1):68-76
- McGuire VA, Gray A, Monk CE, Santos SG, Lee K, Aubareda A, Crowe J, Ronkina N, Schwermann J, Batty IH, Leslie NR, Dean JL, O'Keefe SJ, Boothby M, Gaestel M, Arthur JS. Cross talk between the Akt and p38alpha pathways in macrophages downstream of Toll-like receptor signaling. *Mol Cell Biol* 2013;33(21):4152-4165
- Menon MB, Tiedje C, Lafera J, Ronkina N, Konen T, Kotlyarov A, Gaestel M. Endoplasmic reticulum-associated ubiquitin-conjugating enzyme Ube2j1 is a novel substrate of MK2 (MAPKAP kinase-2) involved in MK2-mediated TNFalpha production. *Biochem J* 2013;456(2):163-172
- Pirazzini M, Henke T, Rossetto O, Mahrhold S, Krez N, Rummel A, Montecucco C, Binz T. Neutralisation of specific surface carboxylates speeds up translocation of botulinum neurotoxin type B enzymatic domain. *FEBS Lett* 2013;587(23):3831-3836
- Saran S, Tran DD, Klebba-Färber S, Moran-Losada P, Wiehlmann L, Koch A, Chopra H, Pabst O, Hoffmann A, Klopffleisch R, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex, contributes to processing of a subset of wingless/integrated (Wnt) target mRNAs and integrity of the gut epithelial barrier. *BMC Cell Biol* 2013;14(1):51
- Scharf M, Neef S, Freund R, Geers-Knörr C, Franz-Wachtel M, Brandis A, Krone D, Schneider H, Groos S, Menon MB, Chang KC, Kraft T, Meissner JD, Boheler KR, Maier LS, Gaestel M, Scheibe RJ. Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinases 2 and 3 Regulate SERCA2a Expression and Fiber Type Composition To Modulate Skeletal Muscle and Cardiomyocyte Function. *Mol Cell Biol* 2013;33(13):2586-2602
- Seliga J, Bielska K, Wieczorek E, Orłowski M, Niedenthal R, Ozyhar A. Multidomain sumoylation of the ecdysone receptor (EcR) from *Drosophila melanogaster*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;138:162-173
- Tran DD, Saran S, Dittrich-Breiholz O, Williamson AJ, Klebba-Färber S, Koch A, Kracht M, Whetton AD, Tamura T. Transcriptional regulation of immediate-early gene response by THOC5, a member of mRNA export complex, contributes to the M-CSF-induced macrophage differentiation. *Cell Death Dis* 2013;4:e879
- Willjes G, Mahrhold S, Strotmeier J, Eichner T, Rummel A, Binz T. Botulinum neurotoxin G binds synaptotagmin-II in a mode similar to that of serotype B: tyrosine 1186 and lysine 1191 cause its lower affinity. *Biochemistry* 2013;52(22):3930-3938
- Windheim M, Hansen B. Interleukin-1-induced activation of the small GTPase Rac1 depends on receptor internalization and regulates gene expression. *Cell Signal* 2014;26(1):49-55
- Windheim M, Southcombe JH, Kremmer E, Chaplin L, Urlaub D, Falk CS, Claus M, Mihm J, Braithwaite M, Dennehy K, Renz H, Sester M, Watzl C, Burgert HG. A unique secreted adenovirus E3 protein binds to the leukocyte common antigen CD45 and modulates leukocyte functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(50):E4884-93

Übersichtsarbeiten

Gaestel M. What goes up must come down: molecular basis of MAPKAP kinase 2/3-dependent regulation of the inflammatory response and its inhibition. *Biol Chem* 2013;394(10):1301-1315

Tran DD, Koch A, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex: a novel link between mRNA export machinery and signal transduction pathways in cell proliferation and differentiation. *Cell Commun Signal* 2014;12(1):3

Abstracts

2013 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hansen, Benjamin Johannes (Dr. rer. nat.): Untersuchungen zur zeitlichen und räumlichen Organisation der Interleukin-1 Rezeptor-vermittelten Signaltransduktion.

Norrenbrock, Anna Franziska (Dr. med.): Untersuchung zum Einfluss des FMS-interacting Protein auf die Differenzierung von C2C12-Zellen unter Anwendung der RNA-Interferenz.

Scholz, Oliver Günter Bruno (Dr. rer. nat. Dipl. Biochem.): STAT-SUMOylierung, ein möglicher genereller Regulator der JAKSTAT-Signaltransduktion.

Tran Doan, Duy Hai (Dr. rer. nat. Dipl. Biochemistry): A novel mechanism of regulation of differentiation processes via THOC5 dependent mRNA processing machinery.

Master

Adams, Felix Ferdinand (M.Sc. Biochemie): Einfluss von SUMO-Ligasen, interagierenden Proteinen und MAP-Kinase-Signalwegen auf die SUMOylierung und transkriptionelle Aktivität der STAT-Proteine.

Beermann, Julia (M.Sc. Biochemie): Aspekte der Protein SUMOylierung: Regulation der SUMO-spezifischen Protease SENP1 und PolySUMOylierung.

Schauerte, Celina (M.Sc. Biochemie): Inhibition der eIF4E-eIF4G-Wechselwirkung: Auswirkungen auf die Translation in vitro und in vivo in einem Tumormodell der Maus.

Stipendien

Tiedje, Christopher (Dr.): Transcriptome-wide RNA binding pattern analysis of the inducible zinc-finger protein Zfp36/Tristetraprolin (TTP) in TLR4-stimulated macrophages (EMBO short term fellowship).

Wissenschaftspreise

Tiedje, Christopher (Dr.): Zytokinpreis der Gesellschaft der Freunde der MHH, Analysis of posttranscriptional control mechanisms during inflammation by the RNA-binding protein Tristetraprolin (TTP) using the novel transcriptome-wide analysis iCLIP.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gaestel, Matthias (Prof. Dr.): Gutachter für Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, The Wellcome Trust, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Österreich), Cancer Research UK, Institute National de Cancer (Frankreich), National Science Foundation (USA), United States - Israel Binational Science Foundation, Research Foundation Flanders. 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.

Holtmann, Helmut (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG und diverse Zeitschriften.

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

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für Medical Research Council UK.

Windheim, Mark (Dr.): 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,-9802 • E-Mail: gerardy-schahn.rita@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zellulaere_chemie.html

- Keywords: Glykobiologie, Nukleotidzuckertransporter, Glykosyltransferasen, Zell-Zell-Interaktionen, Organogenese (Gehirn, Niere, Herz), Stammzellendifferenzierung, Wirt-Pathogen-Interaktionen Glycobiology, sugar-nucleotide transporters, glycosyltransferases, cell-cell interaction, organogenesis (brain, kidney, heart), stem-cell differentiation, host-pathogen interactions

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 Glykokalix, 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 - biologischer 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 Glykokalix 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 Kardiomyozyten 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. Der Fokus der W2-Professur „Neuroglykobiologie“, 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. 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. In einem engen Zusammenhang damit steht auch der Aufbau der Bakterienkapsel durch spezifische Enzyme im Fokus unserer Forschung.

Auch Zellrezeptoren können durch spezifische Zuckerketten modifiziert werden. Das diesjährig ausgewählte Forschungsprojekt beschreibt neu identifizierte Enzyme, die für die Zucker-Modifizierung von Rezeptorstrukturen relevant sind.

Forschungsprojekte

Besondere Zucker-Modifizierung auf Thrombospondin und Epidermal Growth Factor Repeats: Entdeckung neuer Enzyme

Viele Proteine sind modular aufgebaut. Die unterschiedlichen Untereinheiten kommen dabei in verschiedenen Proteinen und oft mehrfach vor. Sie werden darum auch als „Repeats“ (Wiederholungen) bezeichnet. Der Notch-Rezeptor, zum Beispiel, besteht aus 36 Wiederholungen des EGF(Epidermal Growth Factor)-Repeats. Ein zweiter häufig vorkommender Repeat ist der Thrombospondin-Type-1-Repeat. Sowohl EGF-Repeats als auch Thrombospondin-Repeats sind relativ klein (40 bis 60 Aminosäuren) und haben aufgrund konservierter Cystinbrücken eine charakteristische Faltung.

Eine Besonderheit der EGF- und Thrombospondin-Repeats stellt die Glykosylierung dar. Während die meisten Proteine mit N-Glykanen und O-Glykanen des sogenannten Mucin-Typs modifiziert sind, sind die kleinen Repeats mit O-Fukose, O-Glukose und C-Mannose ausgestattet. Die eigentlichen Funktionen dieser besonderen Formen der Zucker-Modifikation sind aber bisher noch sehr wenig erforscht. Schon länger ist bekannt, dass die O-Fukosylierung des Notch-Rezeptors die Bindung von unterschiedlichen Liganden und damit auch die Signalübertragung beeinflusst. Da bis vor kurzem die verantwortlichen Gene für weitere Modifikationen nicht bekannt waren, konnten funktionelle Studien kaum durchgeführt werden. Die Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von Glykosyltransferasen, welche die posttranslationalen Proteinmodifikationen auf EGF- und Thrombospondin-Repeats katalysieren, war darum Hauptziel unserer Forschung. Von besonderem Interesse war dabei, speziell auch im Hinblick auf die Einbindung des Projekts in das Exzellenzcluster REBIRTH, die Identifizierung von Enzymen, die an der Modifikation von Zelloberflächenrezeptoren beteiligt sind.

Im Rahmen unserer Studien wurden neue Enzyme identifiziert, die an der weiteren Modifizierung des O-glykosylierten Notch-Rezeptors mit Xylose-Zuckerresten (Abb. 1A) beteiligt sind (Sethi et al., J. Biol. Chem. 2010, 2012). Im Rahmen einer Kooperation mit der Gruppe um Hamed Jafar-Nejad in Houston, Texas, konnten wir in diesem Jahr zeigen, dass die O-Xylosylierung zu einer Verminderung der Notch-Rezeptoraktivität führt (Lee et al. PLoS Genet. 2013, Abb. 1B). Anhand dieser Untersuchungen im Drosophila-System und mithilfe vorheriger Arbeiten zur Notch-Fukosylierung wurde deutlich, wie verschiedene Organismen die Glykosylierung nutzen, um eine Feinjustierung der Notch-Aktivität zu erreichen.

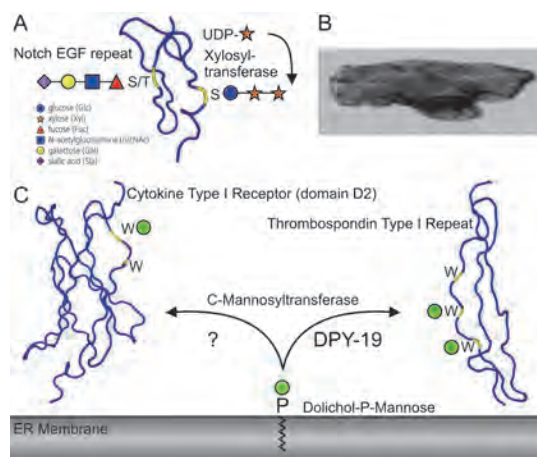


Abb. 1: (A) Verschiedene Glykosylierungsformen von EGF Repeats des Notch-Rezeptors. Zwei unterschiedliche Xylosyltransferasen modifizieren Serin gebundene O-Glukose. (B) Flügeldefekt in Drosophila durch Überexpression einer Xylosyltransferase. (C) Zwei Typen C-Mannose enthaltender Proteine, die Zytokin-Type-I-Rezeptoren (links) und die Thrombospondin-Repeats (rechts). DPY-19 ist zumindest verantwortlich für die Mannosylierung der Thrombospondin-Repeats.

In diesem Jahr ist es uns mit der Klonierung der C-Mannosyltransferase (Abb. 1C) gelungen, auch das letzte noch fehlende repeatmodifizierende Enzym zu identifizieren (Buettner et al., Mol. Cell 2013). Die C-Mannosylierung von Thrombospondin-Repeats und Zytokinrezeptoren war zwar schon seit 20 Jahren bekannt, das entsprechende Gen für die C-Mannosyltransferase jedoch nicht. Dieser Modifikation wurde eine wichtige Bedeutung für die Faltung, Stabilität und Bindungsfunktion von Zytokin-Rezeptoren (z.B. des Erythropoetin-Rezeptors) und des Signalmoleküls Thrombospondin zugeschrieben, die mit der Bedeutung der N-Glykosylierung vergleichbar ist. Erst durch die Klonierung der C-Mannosyltransferase ist es jetzt möglich geworden, diese ungewöhnliche post-translationale Modifikation genauer unter die Lupe zu nehmen.

Die C-Mannosyltransferase wurde bei der Suche nach neuen Glykosyltransferasen gefunden, bei der nach Ähnlichkeiten zu schon bekannten Enzymen gefahndet wird. Eines der in diesem Zuge identifizierten Proteine zeigte eine geringe Übereinstimmung mit einem Enzym, das N-Glykane überträgt, und konnte in der Folge mittels Enzymanalyse als C-Mannosyltransferase identifiziert werden. Das gefundene C-Mannosyltransferase-Gen war bereits für den Fadenwurm *C. elegans* beschrieben worden, in dem es als dpy-19 bezeichnet wird. Dpy steht dabei für das englische Wort „dumpy“. Würmer mit diesem Phänotyp sind kürzer, dicker und weniger mobil als normale Würmer. Der dpy-19 Phänotyp wird durch eine Mutation im dpy-19-Gen verursacht, die zu einer gestörten Migration von Neuroblasten (Nerven-Vorläuferzellen) führt. Diese Erkenntnis war der Schlüssel zur Aufklärung der Funktion der C-Mannosylierung in *C. elegans*. Die gleiche Migrationsstörung wiesen nämlich auch Würmer auf, die einen Defekt im Migrationsprotein MIG-21 haben. Wir konnten in unseren Untersuchungen zeigen, dass DPY-19 die Thrombospondin-Repeats von MIG-21 mannosyliert. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass die nicht-mannosylierte Form von MIG-21 wahrscheinlich inaktiv ist und dpy-19 oder mig-21 Mutationen deshalb in einem identischen Phänotyp resultieren.

Im Menschen und anderen Säugetieren findet man vier Varianten des DPY-19 Proteins. Zweien dieser Proteine konnten bereits Funktionen zugeordnet werden: das Protein DPY19 Like-1 ist in die Migration von Neuronen involviert und Mutationen im Gen des DPY19 Like-2 Proteins führen zu einer Fehlbildung der Spermien und damit zur Infertilität. Unsere gegenwärtigen Untersuchungen zielen darauf ab, die genaue Funktion dieser humanen DPY-19 Homologe zu entschlüsseln.

■ Projektleitung: Bakker, Hans (Dr. rer. nat.), Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Jafar-Nejad, Hamed (Dr.), University of Texas Health Science Center, Houston, Texas, USA; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

ERA-Net Neuron-Verbund NeuConnect: Entwicklung neuartiger Strategien zur Behandlung von Schizophrenie basierend auf der genetischen Variabilität des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls NCAM und seiner posttranslational modifizierenden Enzyme

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Caltagirone, Carlo (Prof. Dr.), IRCCS Santa Lucia Foundation, Rom, Italien, Náchér, Juan (Prof. Dr.), Universität de Valencia, Spanien, Kuznicki, Jacek (Prof. Dr.), International Institute of Molecular and Cell Biology, Warschau, Polen, Ehrenreich, Hannelore (Prof. Dr.), MPI Göttingen; Förderung: BMBF

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

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

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. rer. nat.); Kooperationspartner: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Deutsches Primatenzentrum, Göttingen, Wuhler, Manfred (Dr. rer. nat.), Universität Leiden, Niederlande; Förderung: DFG

GLYCOPAR: Parasite glycobiology and anti-parasitic strategies

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Routier, Françoise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Joao Rodrigues (Dr.), Instituto de Higiene e Medicina, Tropical, Lissabon, Portugal, Frank, Martin (Dr.), Biognos, Sweden, Ferguson, Michael A.J. (Dr.), University of Dundee, Scotland, Izquierdo, Luis (Dr.), CRESIB Barcelona, Spain; Förderung: EU (FP7, ITN)

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

PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN): Role of polysialic acid in NG2 cells

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, MHH

PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN): 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

Excellence Cluster „Regenerative Biology and Reconstructive Therapy“ REBIRTH II: Unit 1.4 „Glycomics“

■ Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Zweigerdt (Dr.), Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO), MHH; Schambach, Axel (Dr. Dr.), Institut für Experimentelle Hämatologie, MHH, Pich, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Toxikologie, MHH, Kuss, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Humangenetik, Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald; Förderung: DFG

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

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

Analyse der funktionellen Eigenschaften der Notch spezifischen Xylosyltransferasen und Untersuchungen zur Beeinflussung der Notch Signalübertragung durch Xylosylierung: Eine vergleichende Studie in Mensch und Drosophila

■ Projektleitung: Bakker, Hendrikus (Dr.); Kooperationspartner: Krüger, Andreas (PD Dr.), Institut für Immunologie, MHH, Nifantiev, Nikolay (Prof.), Moscow, Russia, Haltiwanger, Robert (Prof.), Stony Brook University, NY, USA, Jafar-Nejad, Hamed (Dr.), University of Texas Health Science Center, Houston, Texas, USA; Förderung: DFG

Biosynthesis of capsule polymerase in pathogenic neisserial strains: New perspectives for vaccine development

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Berti, Francesco, Novartis Vaccines and Diagnostics Research, Italy, Claus, Heike, Institute for Hygiene and Microbiology, University of Würzburg

Structural and functional characterization of UDP-glucose pyrophosphorylase from Leishmania major and Homo sapiens

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fedorov, Roman (Dr. rer. nat), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: EU, DFG (REBIRTH)

Charakterisierung Sialinsäure-spezifischer O-Acetyltransferasen

■ Projektleitung: Mühlhoff, Martina (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Habilitationsförderung, MHH

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

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

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

■ Projektleitung: Routier, Françoise (Prof. Dr.); Förderung: DFG

PhD Program Infection Biology; Hannover Biomedical Research School: Importance of UDP-glucose biosynthesis for the protozoan parasite *Leishmania major*

■ Projektleitung: Routier, Françoise (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Originalpublikationen

Al-Saraireh YM, Sutherland M, Springett BR, Freiberger F, Ribeiro Morais G, Loadman PM, Errington RJ, Smith PJ, Fukuda M, Gerardy-Schahn R, Patterson LH, Shnyder SD, Falconer RA. Pharmacological Inhibition of polysialyltransferase ST8SialI Modulates Tumour Cell Migration. *PLoS One* 2013;8(8):e73366

Buettner FF, Ashikov A, Tiemann B, Lehle L, Bakker H. C. elegans DPY-19 Is a C-Mannosyltransferase Glycosylating Thrombospondin Repeats. *Mol Cell* 2013;50(2):295-302

Edvardson S, Ashikov A, J alas C, Sturiale L, Shaag A, Fedick A, Treff NR, Garozzo D, Gerardy-Schahn R, Elpeleg O. Mutations in SLC35A3 cause autism spectrum disorder, epilepsy and arthrogryposis. *J Med Genet* 2013;50(11):733-739

Fiebig T, Berti F, Freiberger F, Pinto V, Claus H, Romano MR, Proietti D, Brogioni B, Stummeyer K, Berger M, Vogel U, Costantino P, Gerardy-Schahn R. Functional expression of the capsule polymerase of *Neisseria meningitidis* serogroup X: A new perspective for vaccine development. *Glycobiology* 2014;24(2):150-158

Freiberger F, Bohm R, Schwarzer D, Gerardy-Schahn R, Haselhorst T, von Itzstein M. Defining a substrate-binding model of a polysialyltransferase. *Chembiochem* 2013;14(15):1949-1953

Führung J, Cramer JT, Routier FH, Lamerz A-C, Baruch P, Gerardy-Schahn R, Fedorov R. Catalytic mechanism and allosteric regulation of UDP-glucose pyrophosphorylase from *Leishmania major*. *ACS Catal* 2013;3(12):2976-2985

Hildebrandt H, Dityatev A. With a little help from EphA3 and polysialic acid: Ectodomain shedding of NCAM is gaining momentum. *J Neurochem* 2014;128(2):206-209

Keys TG, Fuchs HL, Galuska SP, Gerardy-Schahn R, Freiberger F. A single amino acid toggles *Escherichia coli* polysialyltransferases between mono- and bifunctionality. *Glycobiology* 2013;23(5):613-618

Kröcher T, Malinovskaja K, Jurgenson M, Aonurm-Helm A, Zharkovskaya T, Kalda A, Röckle I, Schiff M, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H, Zharkovsky A. Schizophrenia-like phenotype of polysialyltransferase ST8SIA2-deficient mice. *Brain Struct Funct* 2013;DOI: 10.1007/s00429-013-0638-z

Lee TV, Sethi MK, Leonardi J, Rana NA, Buettner FF, Haltiwanger RS, Bakker H, Jafar-Nejad H. Negative regulation of notch signaling by xylose. *PLoS Genet* 2013;9(6):e1003547

Maggioni A, von Itzstein M, Rodriguez Guzman IB, Ashikov A, Stephens AS, Haselhorst T, Tiralongo J. Characterisation of CMP-Sialic Acid Transporter Substrate Recognition. *Chembiochem* 2013;14(15):1936-1942

Mohamed M, Ashikov A, Guillard M, Robben JH, Schmidt S, van den Heuvel B, de Brouwer AP, Gerardy-Schahn R, Deen PM, Wevers RA, Lefeber DJ, Morava E. Intellectual disability and bleeding diathesis due to deficient CMP-sialic acid transport. *Neurology* 2013;81(7):681-687

Pacharra S, Hanisch FG, Mühlhoff M, Faissner A, Rauch U, Brelvi I. The Lecticans of Mammalian Brain Perineural Net Are O-Mannosylated. *J Proteome Res* 2013;12(4):1764-1771

Rollenhagen M, Buettner FF, Reismann M, Jirno AC, Grove M, Behrens GM, Gerardy-Schahn R, Hanisch FG, Mühlhoff M. Polysialic Acid on Neuropilin-2 Is Exclusively Synthesized by the Polysialyltransferase ST8SialIV and Attached to Mucin-type O-Glycans Located between the b2 and c Domain. *J Biol Chem* 2013;288(32):22880-22892

Romanow A, Haselhorst T, Stummeyer K, Claus H, Bethe A, Mühlhoff M, Vogel U, von Itzstein M, Gerardy-Schahn R. Biochemical and biophysical characterization of the sialyl/hexosyl-transferase synthesizing the meningococcal serogroup W135 heteropolysaccharide capsule. *J Biol Chem* 2013;288(17):11718-11730

Sethi MK, Buettner FF, Ashikov A, Bakker H. In vitro assays of orphan glycosyltransferases and their application to identify Notch xylosyltransferases. *Methods Mol Biol* 2013;1022:307-320

Simon P, Bäumner S, Busch O, Röhrich R, Kaese M, Richerich P, Wehrend A, Müller K, Gerardy-Schahn R, Mühlhoff M, Geyer H, Geyer R, Middendorff R, Galuska SP. Polysialic acid is present in mammalian semen as a post-translational modification of the neural cell adhesion molecule NCAM and the polysialyltransferase ST8SialI. *J Biol Chem* 2013;288(26):18825-18833

Ulm C, Saffarzadeh M, Mahavadi P, Müller S, Prem G, Saboor F, Simon P, Middendorff R, Geyer H, Henneke I, Bayer N, Rinne S, Lütke T, Böttcher-Frieberthäuser E, Gerardy-Schahn R, Schwarzer D, Mühlhoff M, Preissner KT, Günther A, Geyer R, Galuska SP. Soluble polysialylated NCAM: a novel player of the innate immune system in the lung. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(19):3695-3708

Übersichtsarbeiten

Hildebrandt H, Dityatev A. Polysialic Acid in Brain Development and Synaptic Plasticity. *Top Curr Chem* 2013; DOI: 10.1007/128_2013_446

Mühlhoff M, Rollenhagen M, Werneburg S, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Polysialic Acid: Versatile Modification of NCAM, SynCAM 1 and Neuropilin-2. *Neurochem Res* 2013;38(6):1134-1143

Sellmeier M, Weinhold B, Münster-Kühnel A. CMP-Sialic Acid Synthetase: The Point of Constriction in the Sialylation Pathway. *Top Curr Chem* 2013; DOI: 10.1007/128_2013_477

Buchbeiträge, Monografien

Mühlhoff M, Bergfeld AK. Bacterial sialate O-acetyltransferases. In: Tiralongo J, Martinez-Duncker I Sialobiology: Structure, Biosynthesis and Function. *Sialic Acid Glycoconjugates in Health and Disease.*: Bentham Science Publ., 2013. S. 209-235

Münster-Kühnel AK, Hinderlich S. Sialic acid biosynthesis in vertebrates. In: Tiralongo J, Martinez-Duncker I Sialobiology: Structure, Biosynthesis and Function. *Sialic Acid Glycoconjugates in Health and Disease.*: Bentham Science Publ., 2013. S. 76-114

Abstracts

2013 wurden 27 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Mühlhoff, Martina (PD Dr. rer. nat.): Biosynthese von Polysialinsäure - Gemeinsame und individuelle Funktionen der Polysialyltransferasen ST8SialI und ST8SialIV.

Promotionen

Führung, Jana Indra (Dr. rer. nat.): Structure-function-relationships of UDP-glucose pyrophosphorylase from *Homo sapiens* and *Leishmania major*.

Keys, Timothy Gerard (Dr. rer. nat.): Understanding and improving the bacterial polysialyltransferases.

Kröcher, Tim (Dr. rer. nat.): Role of polysialic acid in the genesis of GABAergic neurons of the cerebral cortex and for thalamocortical connectivity.

Romanow, Angela (Dr. rer. nat.): Studies towards understanding structure-function relationships of the capsule polymerases from *Neisseria meningitidis* serogroups W-135 and Y.

Master

Busch, Tanja (M.Sc.): Studien zur Kernlokalisierung der CMP-Sialinsäure Synthetase.

Diederichs, Ute (M.Sc.): Expression der Polysialyltransferase ST8SIA2 und Analyse der Gehirnentwicklung bei Mäusen mit hirnregionsspezifischer Deletion der ST8SIA2.

Johannsson, Sven (M.Sc.): Specificity of mouse C-mannosyltransferases.

Kunstmann, Ruth Sonja (M.Sc.): A search for *Aspergillus fumigatus* galactofuranosyltransferases.

Litschko, Christa (M.Sc.): Studies towards the expression and functional characterization of two potential capsule polymerases in *Neisseria meningitidis* serogroup L.

Möller, Hanna (M.Sc.): Analysis of E-cadherin-mediated cell-cell interactions in suspension culture spheroids of human pluripotent stem cells.

Munske-Weidemann, Lena-Christin (M.Sc.): Biosynthese und Funktion GPI-verankerter Moleküle in *Aspergillus fumigatus*.

Stipendien

Möller, Hanna (M.Sc.): „Molecular characterization of human pluripotent stem cells grown in suspension culture“.

Wissenschaftspreise

Diederichs, Ute (M.Sc.): Masterpreis der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM): „Expression der Polysialyltransferase ST8SIA2 und Analyse der Gehirnentwicklung bei Mäusen mit hirnregionsspezifischer Deletion der ST8SIA2“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.): DFG-Fachgutachter in der Study Section „Molekulare Biologie“; Fachgutachter für „The Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO)“; Fachgutachter für die „Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES)“; Editorial Board Member von *Glycobiology*; Ad-hoc Gutachter für diverse internationale Fachgesellschaften.

Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied des Editorial Board beim *Journal of Biological Chemistry*; Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Deutsche Krebshilfe.

Mühlhoff, Martina (PD Dr. rer. nat.): Mitglied im Editorial Board des *Glycoconjugate Journals*.

Routier, Françoise (Prof. Dr.): Vorsitzender der Fachgruppe „Eukaryontische Krankheitserreger“ der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM).

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Manns

Tel.: 0511/532-3306 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/gastro.html

■ Keywords: Forschungsbericht

Forschungsprofil

Die Schwerpunkte der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie umfassen das komplette Spektrum der Gastroenterologie und Hepatologie, diagnostische und interventionelle Endoskopie und Sonographie, gastrointestinale Onkologie sowie die Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin. Interdisziplinär ist die Klinik eingebunden in die internistische Intensivmedizin, die Transplantationsmedizin und die Infektiologie mit einem eigenen Bettenbereich auf der Erwachseneninfektionsstation. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik sind in zwei der drei Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Hochschule Hannover integriert - vor allem im Forschungsschwerpunkt I - Infektion, Immunität und Entzündungsforschung und Forschungsschwerpunkt II - Transplantation und Stammzell-Forschung. Die Klinik ist mit ihren Arbeitsgruppen beteiligt an Forschungsverbänden wie den Sonderforschungsbereichen 738 („Transplantation, Sprecher“), Transregio SFB/TRR 77 („Liver Cancer“, stellv. Sprecher), SFB 900 (Chronische Infektionen), Graduiertenkolleg, Exzellenzcluster REBIRTH, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), 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, den Transregio TRR 77 sowie das DZIF.

Forschungsprojekte

Mikrosphären-basierte T-Zell Vakzinierungen zur Therapie von autochthonen Lebertumoren

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der fünfthäufigste bösartige Tumor und stellt die dritthäufigste Todesursache bei Tumorpatienten dar¹. Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten, bei denen in den vergangenen Jahrzehnten in Diagnostik und Therapie signifikante Fortschritte erzielt wurden, hat sich die Prognose von HCC-Patienten seit den 90er Jahren nicht verbessert und moderne Tumorthérapien wie monoklonale Antikörper und „small molecules“ konnten nur marginale Verbesserungen für HCC-Patienten erbringen². Ursache dieser Sonderstellung des HCC unter den soliden Tumoren ist zum einen die bemerkenswerte Resistenz gegenüber etablierten Tumorthérapien (z.B. systemische Chemotherapien) und zum anderen die Entstehung des HCC auf dem Boden einer chronischen Hepatitis mit begleitender Leberzirrhose. Da Hepatozelluläre Karzinome oft erst in einem späten Tumorstadium diagnostiziert werden, verhindert die fortgeschrittene Leberinsuffizienz in vielen Fällen eine kurative Resektion, wodurch sich das kurative Behandlungsspektrum auf eine Lebertransplantation oder, in Einzelfällen, lokalablativ therapeutische Verfahren wie z.B. die Radiofrequenzablation beschränkt.

Ein vordringliches Ziel der HCC-Forschung ist es daher, neuartige Behandlungsstrategien zu entwickeln, die das therapeutische Spektrum der HCC-Therapie erweitern und die etablierten Behandlungen sinnvoll ergänzen. Eine vielversprechende Option ist die Immuntherapie, bei der das körpereigene Immunsystem darin unterstützt wird, maligne Zellen als pathologisch zu erkennen und zu eliminieren. Bedingt durch methodische Fortschritte in der Induktion von T-Zell Immunantworten und in der Stimulation von tumorspezifischen T-Zellen konnten in den vergangenen Jahren bei anderen Tumorentitäten wie z.B. beim malignen Melanom³ und beim Prostatakarzinom⁴ bereits erfolgreich neue Immuntherapeutika etabliert werden.

In unserer Studie untersuchten wir daher neuartige Vakzinierungstechniken für die Immuntherapie von Hepatozellulären Karzinomen⁵. Hierzu wurden zwei verschiedene Vakzinierungsregime verwendet, die sich in der Stärke der systemisch induzierten Inflammation unterscheiden, und in variabler Kombination den Versuchstieren verabreicht, um die daraus resultierende T-Zell Immunantwort zu untersuchen. Als Vakzine mit starker systemischer Inflammation wurden bakterielle *Listeria monocytogenes* (LM) Vektoren verwendet, während für die Vakzinierung mit geringer systemischer Inflammation resorbierbare, synthetische PLGA-Mikrosphären als Träger für das Vakzinierungsantigen (Ovalbumin) verwendet wurden. Wir konnten nachweisen, dass weder eine zweifache Gabe von Listerien (LM-LM), noch eine zweifache Gabe von PLGA-Mikrosphären (PLGA-PLGA) zu optimalen Immunantworten führt, sondern nur eine PLGA Vakzinierung gefolgt von einer Listeria Infektion (PLGA-LM, Abb. 1). Dabei erwies sich vor allem die PLGA-Vakzinierung als äußerst flexible Vakzine, bei der unter anderem die Länge des Antigens und die Applikationsmethode variabel gewählt werden konnten. Im Gegensatz zu den homologen Vakzinierungen konnte mit der kombinierten PLGA/LM Vakzine eine Amplifikation (Boosting) der primären Immunantwort bereits nach 7 Tagen erreicht werden, so dass die maximale sekundäre Immunantwort schon 14 Tage nach der Erstimmunisierung erreicht wurde.

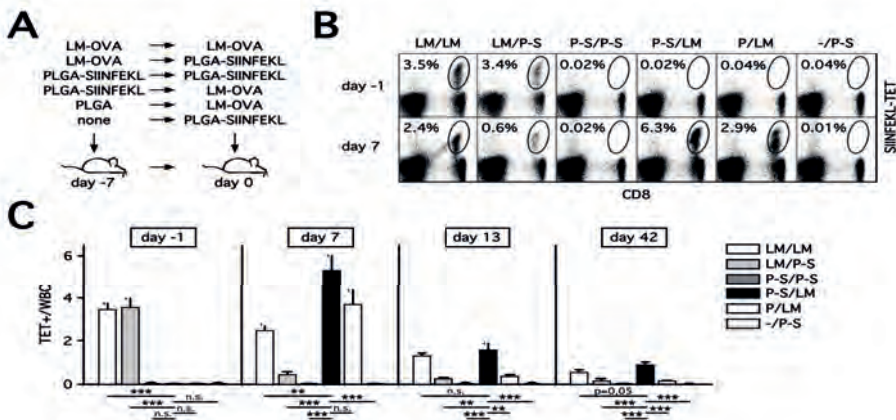


Abb. 1: (A) WWC57BI/6 Mäuse wurden mit unbeschichteten, SIINFEKL-beschichteten PLGA Mikrosphären oder Ovalbumin exprimierenden Listerien in variablen Kombinationen immunisiert (B) Die ovalbumin-spezifische Immunantwort wurde in vivo im peripheren Blut gemessen (in % aller Bluteukozyten) (C) Longitudinaler Verlauf der Immunantwort an verschiedenen Tagen nach der Immunisierung.

Diese Ergebnisse konnten somit belegen, dass mit Hilfe einer geeigneten Kombination aus schwach und stark immunogen wirkenden Vakzinierungstechniken T-Zell Immunantworten sowohl amplifiziert als auch akzelleriert werden können.

In nachfolgenden Experimenten verglichen wir die PLGA/LM Vakzine mit einer konventionellen dendritischen Zell-Vakzine (DC), die bislang als der Goldstandard der Immuntherapie gilt (Abb. 2). In der primären Immunantwort war die Amplitude der PLGA-induzierten Immunantwort geringer als die der DC-induzierten Immunantwort. Nach der Booster-Infektion mit dem Listeriavektor jedoch zeigte sich überraschend, dass die PLGA/LM Vakzine eine stärkere Immunantwort als die DC/LM Vakzine induzierte, was auf eine hohe Qualität der PLGA-induzierten T-Zellen hindeutet. Die Expansion der durch die PLGA/LM Vakzine induzierten Immunantwort konnte durch die Kombination der PLGA-Immunsierung mit einem TLR3 Agonisten so weit gesteigert werden, dass sieben Tage nach der Booster-Infektion mit Listerien 75% aller CD8 T-Zellen im peripheren Blut spezifisch für das Vakzinierungsantigen waren.

Für eine praxisnahe Testung der T-Zell Vakzine etablierten wir ein autochthones Lebertumormodell. Hierfür wurden transposon-flankierte Plasmide mit Onkogenen, shRNA gegen Tumorsuppressorgene und dem Modellantigen Ovalbumin

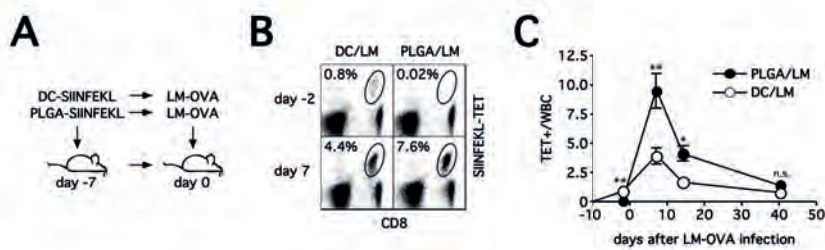


Abb. 2: (A) C57Bl/6 Mäuse wurden mit SIINFEKL-beschichteten dendritischen Zellen oder PLGA-Mikrosphären immunisiert und nachfolgend mit LM-OVA infiziert. (B) Die SIINFEKL-spezifische Immunantwort wurde mittels Tetramer im peripheren Blut gemessen. (C) Longitudinale Analyse der Immunantwort (in % der Gesamt-Blutleukozytenzahl) im peripheren Blut.

zusammen mit einem Plasmid für die transiente Expression einer Transposase mittels hydrodynamischer Schwanzveneninjektion in Mäuse injiziert. Diese in vivo Transfektion der Leber induziert eine stabile Integration der Transposons in die DNA der Leberzellen und führt innerhalb von einer Woche zu orthotopen Lebertumoren mit einem HCC/CCC Phänotyp. In Mäusen mit diesen orthotopen Lebertumoren induzierte die neue PLGA/LM Vakzine eine signifikant höhere Immunantwort als eine konventionelle DC-Vakzine und führte zur Generierung von tumorspezifischen, cytotoxischen CD8 T-Zellen (Abb. 3). Im Gegensatz zu der Gruppe der DC-Vakzine, in der 70% der Versuchstiere innerhalb der nächsten Wochen starben, überlebten 90% der Versuchstiere in der PLGA/LM Gruppe und die pathologisch-anatomische Begutachtung der Leber dieser Versuchstiere konnte am Ende der Versuchsreihe eine komplette Remission konstatieren.

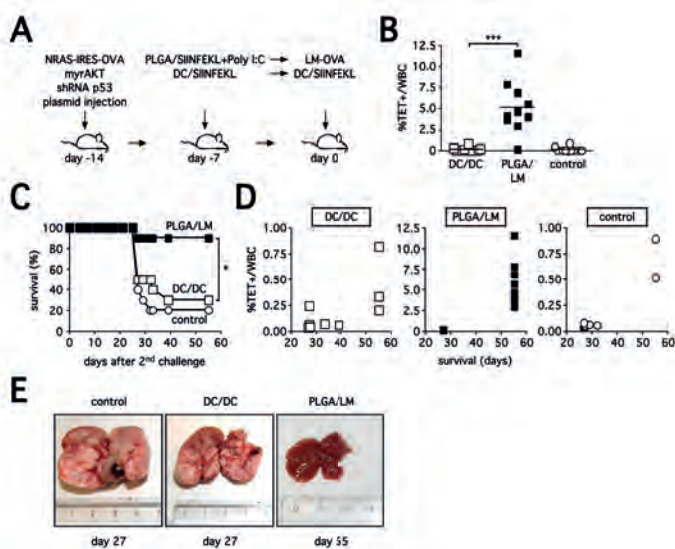


Abb. 3: (A) Autochthone Lebertumore wurden mittels hydrodynamischer Injection von transposon-flankierten Plasmiden induziert. (B) SIINFEKL-spezifische Immunantwort im peripheren Blut (Tag 7) (C) Kaplan-Meier Überlebenskurve der Versuchstiere. (D) Korrelation zwischen der SIINFEKL-spezifischen Immunantwort und dem Gesamtüberleben der Versuchstiere. (E) Repräsentative makroskopische Aufnahmen der Leber zu den angegebenen Zeitpunkten nach der sekundären Vakzinierung.

Unsere Studie zeigt, dass funktionelle Studien von T-Zellen in vivo zur Identifikation von neuartigen Vakzinen führen können, die hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit die aktuellen Immuntherapien deutlich übertreffen können. Die PLGA/LM Vakzine stellt ein Vakzinierungsverfahren dar, das potente, tumorspezifische Immunantworten

innerhalb von nur 14 Tagen generiert und sich daher ideal für die Verwendung in adjuvanten und palliativen Therapiesituationen eignet.

Literaturliste:

1. Schutte, K., Bornschein, J. & Malfertheiner, P. Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 27, 80-92, doi:10.1159/000218339 (2009).
2. Llovet, J. M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine* 359, 378-390, doi:10.1056/NEJMoa0708857 (2008).
3. Hodi, F. S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 363, 711-723, doi:10.1056/NEJMoa1003466 (2010).
4. Kantoff, P. W. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* 363, 411-422, doi:10.1056/NEJMoa1001294 (2010).
5. Brinkhoff, B. et al. Microsphere priming facilitates induction of potent therapeutic T-cell immune responses against autochthonous liver cancers. *European journal of immunology*, doi:10.1002/eji.201343794 (2013).

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr. med.); Förderung: Teilprojekt C10 im SFB621

Microbiota-based biomarkers and interventions against GI infections

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr. med.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: DZIF TTU Gastrointestinal Infections

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

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Skawran, Britta (Dr.), Institut für Molekularpathologie, MHH, Lehner, Frank (PD Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH, Falk, Christine (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie, MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen TRR-77, C1 (SFB)

Cell death mechanisms in inflammatory liver diseases

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01FP09104B

Gewinnung, Kultur und Charakterisierung von Leberstammzellen aus Patientenproben

■ Projektleitung: Bock, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Vondran, Florian (Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: REBIRTH (DFG)

PHH Core Facility

■ Projektleitung: Bock, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Vondran, Florian (Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: DZIF TTU Hepatitis 05.703 (BMBF)

MicroRNAs in der Leberregeneration

■ Projektleitung: Sharma, Amar Deep (PhD); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (PD Dr.), Ott, Michael (PD Dr.), Thum, Thomas, Kispert, Andreas; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH und SH 640/1-1)

Translationale Hepatologie und Stammzellbiologie

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schöler, Hans (MPI Münster), Ott, Michael (PD Dr.), Martin, Ulrich, Schambach, Deep Sharma, Amar (PhD), Moritz, Thomas; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen (CARPuD), CPA und TP1

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich, Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Bals, Robert (Uni Homburg/Saar); Förderung: BMBF: 01GM1110A

induzierte Totipotenz: zur normative Verwendung des entwicklungsbiologischen Terminus

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Heinemann, Thomas (PTH Vallendar), Dederer, Hans-Georg (Uni Passau); Förderung: BMBF: 01GP1007c

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, (PD Dr.); Förderung: DZIF, Projekt 8.5 der TTU Hepatitis

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 Dr.), Nationales Referenzzentrum 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

Klinische und immunologische Determinanten des natürlichen Verlaufes und des Therapieansprechens bei der Hepatitis Delta

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD Förderprogramm Infektiologie

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 Hepatitis C infected with genotypes 2 and 3

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Manns, Michael P. (Prof. 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

Intrahepatic cytokine and chemokine patterns to distinguish rejection and HCV-induced graft hepatitis in patients after liver transplantation

■ Projektleitung: Fytilli, Paraskevi (Dr.); Kooperationspartner: Becker, Jans Ulrich (Dr.), Pathologie Krech, Till (Dr.), Pathologie; Förderung: IFB-TX, Start-Up Projekt 17

Prävalenz der Autoimmunhepatitis bei Patienten mit kryptogenem akutem Leberversagen

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.)

Prävalenz des akuten Nierenversagens bei Patienten mit akutem Leberversagen

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lukasz, Alexander (Dr.), Kumpers, Philipp (PD Dr.), Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Universitätsklinikum Münster

Therapeutischer Plasmaaustausch bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.); Kooperationspartner: Kielstein, Jan T. (Prof. Dr.), Klinik für Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Prognostische Bedeutung des prolongierten Weanings bei Patienten nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.); Kooperationspartner: Hoeper, Marius (Prof. Dr.), Gottlieb, Jens (PD Dr.), Welte, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie; Warnecke, Gregor (PD Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung.

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

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen.

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

Leberbiopsieprogramm nach Organtransplantation.

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.), Manns, M.P. (Prof. Dr.), Haller, Hermann (Prof. Dr.), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: C. Meyer-Heithuis (Dr.); Förderung: DFG, SFB 738, Z2

Regulatory T cell therapy after organ transplantation-from bench to bedside. (CBT3)

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

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

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

Kardiovaskuläre Risikomarker in der Therapie der chronischen Hepatitis C Virus Infektion.

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

Adoptive Transfer of regulatory T cells to modulate xenogeneic immune responses for transplantation (A4).

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: SFB Transregio 127 Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation - from bench to bedside (Hannover-München-Dresden); Förderung: DFG

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 (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen KU1213/6-1

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

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

Charakterisierung eines systemischen Immunantwort gegen Tumorantigene, die durch eine locale, intratumorale virale Replikation ausgelöst wird

■ Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zender, Lars (Prof. Dr.), Translationale Experimentelle Onkologie, Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung Antragsnummer: 2009.005.1

Viroimmuntherapie des HCC; Rekrutierung und Expansion dendritischer Zellen durch tumorspezifisch-replizierende Viren

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Transregio-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, Förderkennzeichen 2011.042.1

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

■ Projektleitung: Woller, Norman (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

Induktion und Charakterisierung adaptiver Immunreaktionen durch heterologe Onkolyse-gestützte DC-Vakzinierungssequenz zur Behandlung solider Tumore

■ Projektleitung: Woller, Norman (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ‚Eigene Stelle‘, Förderkennzeichen WO 1933/1-1

Identifizierung von Einflussfaktoren zur nicht-invasiven Leberfibrose-Messung bei Patienten mit akuten und chronischen Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Attia, Dina (Dr.); Förderung: Siemens Healthcare

Evaluierung elastographischer Verfahren zur Vorhersagbarkeit von Komplikationen der Leberzirrhose

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Attia, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Lankisch, Tim (Prof. Dr.); Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: Siemens Healthcare

Dynamische quantitative Kontrastsonographie bei Patienten mit Lebertumoren

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Dettmer, Arne (Dr.); Förderung: Bracco Imaging Deutschland

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

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

Prognostische Bedeutung der quantitativen dynamischen Elastographie (ARFI) für die Therapie von chronischen Lebererkrankungen.

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Attia, Dina (Dr.); Förderung: Siemens Healthcare

Histogrammbasierte statistische Bildanalyse (ASQ) zur Diagnose von Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Karlas, Thomas (Dr.), Keim, Volker (Prof. Dr.); Medizinische Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie Universitätsklinikum Leipzig; Förderung: Toshiba Medical Systems

Neue nicht-invasive akustische Verfahren zur Evaluation von Lebererkrankung und der Steatose der Leber

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Zonare Medical Systems

Ernährungsstatus, Aktivität und Muskelkraft unter heimparenteraler Ernährung

■ Projektleitung: Andrea Schneider, Jutta Girke; Förderung: Förderung durch TravaCare GmbH

Supportive parenteral nutrition in LTx candidates

■ Projektleitung: Andrea Schneider, Anika Schettler; Förderung: Förderung durch Baxter GmbH

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

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen Se 460/13-4

Physiologische Funktion und Regulation der SLC26a7 und SLC26a9 in der Magenschleimhaut

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen Se 460/9-6

Rolle der PDZ-Adaptorproteine der NHERF Familie in der Regulation intestinaler Salztransport und Barrierefunktionen

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), SFB 621 „Pathophysiologie der intestinalen Mukosa“ Projekt C9

RO4995819: mechanistic Investigations of gastropathy

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Optimierung der Diagnostik und Therapie der Autoimmunhepatitis

■ Projektleitung: Taubert, Richard (Dr. med.), Jäckel, Elmar (Dr. med.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Institute für Immunologie, Witte, Torsten (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen TA 1010/1-2 (KFO 250)

Verbundprojekt: Suszeptibilität bei Infektionen: HCV - Heterologe und angeborene Immunität

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01KI1008C

Teilprojekt B2: Die Rolle von regulatorischen T Zellen sowie allo- und virusspezifischer T-Zellen nach Lebertransplantation

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

Natural killer and T-cell populations in acute hepatitis C virus (HCV) infections

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Cornberg, Markus (PD Dr. med.), Wursthorn, Karsten (Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), TTU/TI Hepatitis, Projekt 8.3.

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, MHH, Glebe, Dieter (PD Dr.), Nationales Referenzzentrum Hepatitis B und D, Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Gießen); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), 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. med.); Förderung: International Research Training Group 1273

Host and viral factors in acute hepatitis C

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr. med.); Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); 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 37: Hepatitis Virus Infections and Solid Organ Transplantation.

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung-Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation

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

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

Klinische und immunologische Determinanten des natürlichen Verlaufes und des Therapieansprechens bei der Hepatitis Delta

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: GILEAD Förderprogramm Infektiologie

Investigation of Serum Cytokines and Chemokines within the HBV Telbivudine study 2409

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

Cellular immune responses within 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. med.), Michael P. (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche Pharmaceuticals

Verbesserung der Diagnose einer chronischen Hepatitis B bei Patienten mit Migrationshintergrund

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Heidrich, Benjamin (Dr. med.); Förderung: Bristol Myers Squibb

Immunological parameters in chronic hepatitis B

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Hoffmann La Roche

Studie zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Enzygnost Anti-HCV 4.0

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Siemens Diagnostics

ExPECT Studie: GT2-HCV-254

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche Molecular Systems

Studie Lumipulse: Bedeutung von HBVcore-related antigens für die Hepatitis B

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Innogenetics

GWAS - Analyse Hepatitis Delta

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Manns, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Hoffmann - La Roche Ltd.

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 C

„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-Immunitätsinterferenz im transgenen Modell des Hepatozellulären Karzinoms

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: AG Kühnel/Kubicka, Gastroenterologie, MHH; Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung, Goethestr. 74, 80336 München

Rolle der professionellen antigenpräsentierenden Zellen für die Immunüberwachung der präkanzerösen Hepatozyten und für die Unterdrückung der Leberkrebsentwicklung

■ Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Yevsa, Tetyana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, MHH, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover, Deutschland; Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung, Antragsnummer 2013.107.1

In vitro und in vivo RNA-Interferenz zur Identifikation von synthetisch lethalen Interaktionen und Modulatoren der Sensitivität gegenüber molekularen Therapien im HCC - Untersuchung der Genetik und Immunbiologie des HCC mithilfe tiereexperimenteller Arbeitstechniken sowie immunologischer Methoden

■ Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heikenwälder, Mathias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum, Zürich, Schweiz und Helmholtz Zentrum München, Technische Universität, München, Deutschland; Longerich, Thomas (Prof. Dr. med.), Allgemeine Pathologie, Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg,

Deutschland, Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für medizinische Mikrobiologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und Leiterin der AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland, Gereke, Marcus (Dr. rer. nat.), AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland, Wuestefeld, Torsten (Dr. rer. nat.), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland, Dauch, Daniel (Dr. rer. nat.), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland; Kang, Tae-Won (Dr. rer. nat.), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland, Rudalska, Ramona (Doktorandin), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland, Pesic, Marina (Doktorandin), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland, Heinzmann, Florian (Doktorand), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland Hönicke, Lisa (Doktorandin), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland; Förderung: DFG, Transregional Collaborative Research Center SFB/TRR77

Originalpublikationen

Abel T, El Filali E, Waern J, Schneider IC, Yuan Q, Münch RC, Hick M, Warnecke G, Madrahimov N, Kontermann RE, Schüttrumpf J, Müller UC, Seppen J, Ott M, Buchholz CJ. Specific gene delivery to liver sinusoidal and artery endothelial cells. *Blood* 2013;122(12):2030-2038

Ackermann M, Lachmann N, Hartung S, Eggenschwiler R, Pfaff N, Happle C, Mucci A, Göhring G, Niemann H, Hansen G, Schambach A, Cantz T, Zweigerdt R, Moritz T. Promoter and lineage independent anti-silencing activity of the A2 ubiquitous chromatin opening element for optimized human pluripotent stem cell-based gene therapy. *Biomaterials* 2014;35(5):1531-1542

Anggakusuma, Colpitts CC, Schang LM, Rachmawati H, Frentzen A, Pfaender S, Behrendt P, Brown RJ, Bankwitz D, Steinmann J, Ott M, Meuleman P, Rice CM, Ploss A, Pietschmann T, Steinmann E. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304299

Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Loss of imprinting and allelic switching at the DLK1-MEG3 locus in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012;7(11):e49462

Balla DZ, Gottschalk S, Shajan G, Ueberberg S, Schneider S, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E, Hoerr V, Faber C, Scheffler K, Pohmann R, Engelmann J. In vivo visualization of single native pancreatic islets in the mouse. *Contrast Media Mol Imaging* 2013;8(6):495-504

Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, Kitrinos KM, Dinh P, Flaherty Jr JF, McHutchison JG, Manns M. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014;60(4):715-722

Bertram A, Haenel SS, Hadem J, Hoyer MM, Gottlieb J, Warnecke G, Kaschinski S, Hafer C, Kühn-Velten WN, Günther D, Kielstein JT. Tissue concentration of paraquat on day 32 after intoxication and failed bridge to transplantation by extracorporeal membrane oxygenation therapy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:45-6111-14-45

Brangewitz M, Voigtländer T, Helfritz FA, Lankisch TO, Winkler M, Klempnauer J, Manns MP, Schneider AS, Wedemeyer J. Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis. *Endoscopy* 2013;45(6):433-438

Braune S, Kienast S, Hadem J, Wiesner O, Wichmann D, Nierhaus A, Simon M, Welte T, Kluge S. Safety of percutaneous dilatational tracheostomy in patients on extracorporeal lung support. *Intensive Care Med* 2013;39(10):1792-1799

Breitbart A, Scharf GM, Duncker D, Widera C, Gottlieb J, Vogel A, Schmidt S, Brandes G, Heuft HG, Lichtinghagen R, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J, Heineke J. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One* 2013;8(11):e80454

Brinkhoff B, Ostroumov D, Heemcke J, Woller N, Gürlevik E, Manns MP, Longerich T, Zender L, Harty JT, Kubicka S, Kuhnel F, Wirth TC. Microsphere priming facilitates induction of potent therapeutic T-cell immune responses against autochthonous liver cancers. *Eur J Immunol* 2013;DOI: 10.1002/eji.201343794

Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Longerich T, Sharma AD, Boukouris AE, Geffers R, Guigas B, Manns MP, Vogel A. The degree of liver injury determines the role of p21 in liver regeneration and hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology* 2013;58(3):1143-1152

Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, Moreno C, Streinu-Cercel A, Verheyen A, Iraqi W, Demasi R, Hill A, Lauffer JM, Lonjon-Domanec I, Wedemeyer H. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305667

Cornberg M, Kenney LL, Chen AT, Waggoner SN, Kim SK, Dienes HP, Welsh RM, Selin LK. Clonal exhaustion as a mechanism to protect against severe immunopathology and death from an overwhelming CD8 T cell response. *Front Immunol* 2013;4:475

- Dayoub R, Vogel A, Schuett J, Lupke M, Spieker SM, Ketter N, Hildt E, Melter M, Weiss TS. Nrf2 activates augments of liver regeneration (ALR) via antioxidant response element and links oxidative stress to liver regeneration. *Mol Med* 2013;19:237-244
- Deest M, Westhaus S, Steinmann E, Manns MP, von Hahn T, Ciesek S. Impact of single nucleotide polymorphisms in the essential HCV entry factor CD81 on HCV infectivity and neutralization. *Antiviral Res* 2014;101(1):37-44
- Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, Hinrichsen H, Berg T, Pothhoff A, Malek N, Grosshennig A, Koch A, Diepolder H, Lüth S, Feyerabend S, Jung MC, Rogalska-Taranta M, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H, Hep-Net Acute HCV-III Study Group. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13(6):497-506
- Dietz J, Schelhorn SE, Fitting D, Mihm U, Susser S, Welker MW, Füller C, Däumer M, Teuber G, Wedemeyer H, Berg T, Lengauer T, Zeuzem S, Herrmann E, Sarrazin C. Deep sequencing reveals mutagenic effects of ribavirin during monotherapy of hepatitis C virus genotype 1-infected patients. *J Virol* 2013;87(11):6172-6181
- Eggenschwiler R, Loya K, Wu G, Sharma AD, Sgodda M, Zychlinski D, Herr C, Steinemann D, Teckman J, Bals R, Ott M, Schambach A, Schöler HR, Cantz T. Sustained Knockdown of a Disease-Causing Gene in Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Using Lentiviral Vector-Based Gene Therapy. *Stem Cells Transl Med* 2013;2(9):641-654
- Eggert T, McGlynn K, Greten TF, Altekruse S. Response to fibrolamellar hepatocellular carcinoma versus conventional hepatocellular carcinoma: better 5-year survival or artefactual result of research methodology? *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306407
- Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruse SF. Epidemiology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-10. *Gut* 2013;62(11):1667-1668
- Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruse SF. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-2010: A detailed report on frequency, treatment and outcome based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *UEG Journal* 2013;1(5):351-357
- Ernst D, Greer M, Akmatova R, Pischke S, Wedemeyer H, Heiken H, Tillmann H, Schmidt R, Stoll M. Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study. *HIV Med* 2014;15(4):245-250
- Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M, Iqbal T, Khalif I, Marteau P, Stein J, Gasche C, FERG Study Group. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):269-277
- Ferucci ED, Choromanski TL, Hurlburt KJ, Livingston S, Plotnik J, Manns MP, McMahon BJ, James JA. Autoimmune hepatitis in the Alaska Native population: Autoantibody profile and HLA associations. *Liver Int* 2013;DOI: 10.1111/liv.12372
- Frentzen A, Anggakusuma E, Gürlevik E, Hueging K, Knocke S, Ginkel C, Brown RJ, Heim M, Dill MT, Kröger A, Kalinke U, Kaderali L, Kuehnel F, Pietschmann T. Cell entry, efficient RNA replication, and production of infectious hepatitis C virus progeny in mouse liver-derived cells. *Hepatology* 2014;59(1):78-88
- Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcelin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58(6):1918-1929
- Gamrekelashvili J, Kapanadze T, Han M, Wissing J, Ma C, Jaensch L, Manns MP, Armstrong T, Jaffee E, White AO, Citrin DE, Korangy F, Greten TF. Peptidases released by necrotic cells control CD8+ T cell cross-priming. *J Clin Invest* 2013;123(11):4755-4768
- Gautier T, de Haan W, Grober J, Ye D, Bahr MJ, Claudel T, Nijstad N, Van Berkel TJ, Havekes LM, Manns MP, Willems SM, Hogendoorn PC, Lagrost L, Kuipers F, Van Eck M, Rensen PC, Tietge UJ. Farnesoid X receptor activation increases cholesterol ester transfer protein expression in humans and transgenic mice. *J Lipid Res* 2013;54(8):2195-2205
- Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Tryck AB. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut* 2013;62(10):1497-1504
- Gross B, Sgodda M, Rasche M, Schambach A, Göhring G, Schlegelberger B, Greber B, Linden T, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Improved generation of patient-specific induced pluripotent stem cells using a chemically-defined and matrigel-based approach. *Curr Mol Med* 2013;13(5):765-776
- Gürlevik E, Fleischmann-Mundt B, Armbrrecht N, Longerich T, Woller N, Kloos A, Hoffmann D, Schambach A, Wirth TC, Manns MP, Zender L, Kubicka S, Kühnel F. Adjuvant gemcitabine therapy improves survival in a locally induced, R0-resectable model of metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2013;58(3):1031-1041
- Gürlevik E, Schache P, Goetz A, Kloos A, Woller N, Armbrrecht N, Manns MP, Kubicka S, Kühnel F. Meganuclease-mediated virus self-cleavage facilitates tumor-specific virus replication. *Mol Ther* 2013;21(9):1738-1748
- Hardtke-Wolenski M, Fischer K, Noyan F, Schlue J, Falk CS, Stahlhut M, Woller N, Kuehnel F, Taubert R, Manns MP, Jaeckel E. Genetic predisposition and environmental danger signals initiate chronic autoimmune hepatitis driven by CD4(+) T cells. *Hepatology* 2013;58(2):718-728
- Hardtke-Wolenski M, Kraus L, Schmetz C, Trautewig B, Noyan F, Vondran FW, Bektas H, Klempnauer J, Jaeckel E, Lieke T. Exchange of Cytosolic Content between T Cells and Tumor Cells Activates CD4 T Cells and Impedes Cancer Growth. *PLoS One*

2013;8(10):e78558

Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, Raupach R, Jäkel E, Barg-Hock H, Lehner F, Klempnauer J, von Hahn T, Cornberg M, Manns MP, Ciesek S, Wedemeyer H. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* 2013;DOI: 10.1111/jvh.12204

John K, Wielgosz S, Schulze-Osthoff K, Bantel H, Hass R. Increased plasma levels of CK-18 as potential cell death biomarker in patients with HELLP syndrome. *Cell Death Dis* 2013;4:e886

Junge N, Pischke S, Baumann U, Goldschmidt I, Manns M, Wedemeyer H, Pfister ED. Results of single-center screening for chronic hepatitis E in children after liver transplantation and report on successful treatment with ribavirin. *Pediatr Transplant* 2013;17(4):343-347

Juric M, Xiao F, Amasheh S, May O, Wahl K, Bantel H, Manns MP, Seidler U, Bachmann O. Increased epithelial permeability is the primary cause for bicarbonate loss in inflamed murine colon. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):904-911

Kabacam G, Wedemeyer H, Savas B, Keskin O, Dalekos G, Tabak F, Idilman R, Erhardt A, Yalcin K, Bozdayi MA, Bozkaya H, Manns M, Dienes H, Yurdaydin C, the HIDIT-1 Study Group. Role of immunohistochemistry for hepatitis D and hepatitis B virus in hepatitis delta. *Liver Int* 2013;DOI: 10.1111/liv.12376

Kalthoff S, Winkler A, Freiberg N, Manns MP, Strassburg CP. Gender matters: estrogen receptor alpha (ERalpha) and histone deacetylase (HDAC) 1 and 2 control the gender-specific transcriptional regulation of human uridine diphosphate glucuronosyltransferases genes (UGT1A). *J Hepatol* 2013;59(4):797-804

Kapanadze T, Gamrekelashvili J, Ma C, Chan C, Zhao F, Hewitt S, Zender L, Kapoor V, Felsher DW, Manns MP, Koranyi F, Greten TF. Regulation of accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in different murine models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59(5):1007-1013

Kirstein MM, Boukouris AE, Pothiraju D, Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Schütt J, Orlik J, Kühnel F, Hegermann J, Manns MP, Vogel A. Activity of the mTOR inhibitor RAD001, the dual mTOR and PI3-kinase inhibitor BEZ235 and the PI3-kinase inhibitor BKM120 in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33(5):780-793

Kittner JM, Brokamp F, Jäger B, Wulff W, Schwandt B, Jasinski J, Wedemeyer H, Schmidt RE, Schattenberg JM, Galle PR, Schuchmann M. Disclosure behaviour and experienced reactions in patients with HIV versus chronic viral hepatitis or diabetes mellitus in Germany. *AIDS Care* 2013;25(10):1259-1270

Lachmann N, Happle C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G, Moritz T. Gene Correction of Human Induced Pluripotent Stem Cells Repairs the Cellular Phenotype in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(2):167-182

Lamas Longarela O, Schmidt TT, Schoneweis K, Romeo R, Wedemeyer H, Urban S, Schulze A. Proteoglycans act as cellular hepatitis delta virus attachment receptors. *PLoS One* 2013;8(3):e58340

Landi A, Weismuller TJ, Lankisch TO, Santer DM, Tyrrell DL, Manns MP, Houghton M. Differential Serum Levels of Eosinophilic Eotaxins in Primary Sclerosing Cholangitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Autoimmune Hepatitis. *J Interferon Cytokine Res* 2014;34(3):204-214

Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg JM. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(1):40-49

Lenzen H, Negm AA, Erichsen TJ, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO. Successful treatment of cervical esophageal leakage by endoscopic-vacuum assisted closure therapy. *World J Gastrointest Endosc* 2013;5(7):340-345

Lenzen H, Weismuller TJ, Negm AA, Wlecke J, Loges S, Strassburg CP, Manns MP, Lankisch TO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in bile are associated with disease activity in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(10):1205-1212

Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score: Normal Values, Influence Factors and Proposed Cut-Off Values. *J Hepatol* 2013;59(2):236-242

Lissner S, Hsieh CJ, Nold L, Bannert K, Bodammer P, Sultan A, Seidler U, Graeve L, Lamprecht G. The PDZ-interaction of the intestinal anion exchanger downregulated in adenoma (DRA; SLC26A3) facilitates its movement into Rab11a-positive recycling endosomes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304(11):G980-90

Liu JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, Andreassen OA, Weersma RK, Weismüller TJ, Eksteen B, Invernizzi P, Hirschfield GM, Gotthardt DN, Pares A, Ellinghaus D, Shah T, Juran BD, Milkiewicz P, Rust C, Schramm C, Müller T, Srivastava B, Dalekos G, Nöthen MM, Herms S, Winkelmann J, Mitrovic M, Braun F, Ponsioen CY, Croucher PJ, Sterneck M, Teufel A, Mason AL, Saarela J, Leppä V, Dorfman R, Alvaro D, Floreani A, Onengut-Gumuscus S, Rich SS, Thompson WK, Schork AJ, Naess S, Thomsen I, Mayr G, König IR, Hveem K, Cleyne I, Gutierrez-Achury J, Ricano-Ponce I, van Heel D, Björnsson E, Sandford RN, Durie PR, Melum E, Vatn MH, Silverberg MS, Duerr RH, Padyukov L, Brand S, Sans M, Annesse V, Achkar JP, Boberg KM, Marschall HU, Chazouilleres O, Bowlus CL, Wijmenga C, Schrupf E, Vermeire S, Albrecht M, UK-PSCSC Consortium, International IBD Genetics Consortium, Rioux JD, Alexander G, Bergquist A, Cho J, Schreiber S, Manns MP, Farkkila M, Dale AM, Chapman RW, Lazaridis KN, International PSC Study Group, Franke A, Anderson CA, Karlsen TH. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet* 2013;45(6):670-675

Lunemann S, Malone DF, Hengst J, Port K, Grabowski J, Deterding K, Markova A, Bremer B, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Sandberg JK, Ljunggren HG, Björkström NK, Wedemeyer H. Compromised function of natural killer cells in acute and chronic viral hepatitis. *J*

Infect Dis 2013;DOI: 10.1093/infdis/jit561

Maasoumy B, Cobb B, Bremer B, Luk K, Halfon P, Aslam S, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Detection of low HCV viraemia by repeated HCV RNA testing predicts treatment failure to triple therapy with telaprevir. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(1):85-92

Maasoumy B, Port K, Calle Serrano B, Markova AA, Sollik L, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. The clinical significance of drug-drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(11-12):1365-1372

Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, Mix C, Kirschner J, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013;8(2):e55285

Manns MP, Lankisch T. Neue endoskopische Verfahren in der Inneren Medizin. *Internist (Berl)* 2013;54(3):277-278

Manns MP, McCone J Jr, Davis MN, Rossaro L, Schiff E, Shiffman ML, Bacon B, Bourliere M, Sulkowski MS, Bruno S, Balart L, Bronowicki JP, Kwo P, Poordad F, Felizarta F, Reddy KR, Helmond FA, Sings HL, Pedicone LD, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Vierling JM. Overall safety profile of boceprevir plus peginterferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1: a combined analysis of 3 phase 2/3 clinical trials. *Liver Int* 2013;DOI: 10.1111/liv.12300

Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G, Smith CI, Morgan TR, Häussinger D, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Schmidt WN, Jacobson IM, Barcena R, Schiff ER, Shaikh OS, Bacon B, Marcellin P, Deng W, Esteban-Mur R, Poynard T, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Gordon SC. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat* 2013;20(8):524-529

Marhenke S, Buitrago-Molina LE, Endig J, Orlik J, Schweitzer N, Klett S, Longerich T, Geffers R, Sanchez Munoz A, Dorrell C, Katz SF, Lechel A, Weng H, Kreck T, Lehmann U, Dooley S, Rudolph KL, Manns MP, Vogel A. P21 Promotes Sustained Liver Regeneration and Hepatocarcinogenesis in Chronic Cholestatic Liver Injury. *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304829

Mihm U, Welker MW, Teuber G, Wedemeyer H, Berg T, Sarrazin C, Bohm S, Alshuth U, Herrmann E, Zeuzem S. Impact of ribavirin priming on viral kinetics and treatment response in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Viral Hepat* 2014;21(1):42-52

Müller T, Beutler C, Pico AH, Otten M, Dürr A, Al-Abadi H, Guckelberger O, Meyer Zum Buschenfelde D, Jöhrens K, Volkmann M, Lankisch T, Voigtländer T, Anders M, Shibolet O, Jefferson DM, Podolsky DK, Fischer A, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, Schott E, Berg T. Increased T-helper 2 cytokines in bile from patients with IgG4-related cholangitis disrupt the tight junction-associated biliary epithelial cell barrier. *Gastroenterology* 2013;144(5):1116-1128

Negm AA, Poos H, Kruck E, Vonberg RP, Domagk D, Madisch A,

Voigtländer T, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO. Microbiologic analysis of peri-pancreatic fluid collected during EUS in patients with pancreatitis: impact on antibiotic therapy. *Gastrointest Endosc* 2013;78(2):303-311

Nörenberg A, Heinz S, Scheller K, Hewitt NJ, Braspenning J, Ott M. Optimization of upcyte(R) human hepatocytes for the in vitro micronucleus assay. *Mutat Res* 2013;758(1-2):69-79

Noyan F, Lee YS, Hardtke-Wolenski M, Knoefel AK, Taubert R, Baron U, Manns MP, Jaeckel E. Donor-specific regulatory T cells generated on donor B cells are superior to CD4+CD25high cells in controlling alloimmune responses in humanized mice. *Transplant Proc* 2013;45(5):1832-1837

Orszag P, Disque C, Keim S, Lorenz MG, Wiesner O, Hadem J, Stiesch M, Haverich A, Kühn C. Monitoring of Patients Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation for Systemic Infections by Broad-Range rRNA Gene PCR Amplification and Sequence Analysis. *J Clin Microbiol* 2014;52(1):307-311

Pallagi P, Balla Z, Singh AK, Dosa S, Ivanyi B, Kukor Z, Toth A, Riederer B, Liu Y, Engelhardt R, Jarmay K, Szabo A, Janovszky A, Perides G, Venglovecz V, Maleth J, Wittmann T, Takacs T, Gray MA, Gacser A, Hegyi P, Seidler U, Rakonczay Z Jr. The Role of Pancreatic Ductal Secretion in Protection Against Acute Pancreatitis in Mice. *Crit Care Med* 2014;42(3):e177-e188

Pfaender S, Heyden J, Friesland M, Ciesek S, Ejaz A, Steinmann J, Steinmann J, Malarski A, Stoiber H, Tsiavalialis G, Bader W, Jahreis G, Pietschmann T, Steinmann E. Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. *J Infect Dis* 2013;208(12):1943-1952

Pfaff N, Lachmann N, Ackermann M, Kohlscheen S, Brendel C, Matzig T, Niemann H, Antoniou MN, Grez M, Schambach A, Cantz T, Moritz T. A ubiquitous chromatin opening element (UCOE) prevents transgene silencing in pluripotent stem cells and their differentiated progeny. *Stem Cells* 2013;31(3):488-499

Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrkou C, Kauffmann W, Bara CL, Gottlieb J, Wenzel J, Manns MP, Wedemeyer H. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33(5):722-726

Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hezode C, Zeuzem S, Lee SS, Calleja JL, Brown RS Jr, Craxi A, Wedemeyer H, Nyberg L, Nelson DR, Rossaro L, Balart L, Morgan TR, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Deng W, Koury KJ, Pedicone LD, Dutko FJ, Burroughs MH, Alves K, Wahl J, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS, Protocol 6086 Investigators. Effects of Ribavirin Dose Reduction vs Erythropoietin for Boceprevir-Related Anemia in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection-A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2013;145(5):1035-1044.e5

Potthoff A, Attia D, Pischke S, Kirschner J, Mederacke I, Wedemeyer H, Manns MP, Gebel MJ, Rifai K. Influence of different frequencies and insertion depths on the diagnostic accuracy of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Eur J Radiol* 2013;82(8):1207-1212

- Potthoff A, Hahn A, Kubicka S, Schneider A, Wedemeyer J, Klempnauer J, Manns M, Gebel M, Boozari B. Diagnostic value of ultrasound in detection of biliary tract complications after liver transplantation. *Hepat Mon* 2013;13(1):e6003
- Puls F, Goldschmidt I, Bantel H, Agne C, Bröcker V, Dämmrich M, Lehmann U, Berrang J, Pfister ED, Kreipe HH, Baumann U. Auto-phagy-enhancing drug carbamazepine diminishes hepatocellular death in fibrinogen storage disease. *J Hepatol* 2013;59(3):626-630
- Rifai K, Berger D, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. Fine needle sclerotherapy as a new effective therapeutic approach for nonparasitic splenic cysts: a case series. *Dig Liver Dis* 2013;45(7):595-599
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A, GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):711-721
- Schneider AS, Schettig A, Markowski A, Luettig B, Momma M, Seipt C, Hadem J, Wilhelm M. Assessment of xylitol serum levels during the course of parenteral nutrition including xylitol in intensive care patients: A case control study. *Clin Nutr* 2013;DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.018
- Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, Manns MP, Klempnauer J, Kleine M. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl* 2013;19(11):1252-1261
- Schulte B, Schmidt CS, Kuhnigk O, Schäfer I, Fischer B, Wedemeyer H, Reimer J. Structural barriers in the context of opiate substitution treatment in Germany-a survey among physicians in primary care. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2013;8:26-597X-8-26
- Sgodda M, Cantz T. Small but Significant: Inter- and Inpatient Variations in iPS Cell-based Disease Modeling. *Mol Ther* 2013;21(1):5-7
- Sgodda M, Mobus S, Hoepfner J, Sharma AD, Schambach A, Greber B, Ott M, Cantz T. Improved hepatic differentiation strategies for human induced pluripotent stem cells. *Curr Mol Med* 2013;13(5):842-855
- Singh AK, Liu Y, Riederer B, Engelhardt R, Thakur BK, Soleimani M, Seidler U. Molecular transport machinery involved in orchestrating luminal acid-induced duodenal bicarbonate secretion in vivo. *J Physiol* 2013;591(Pt 21):5377-5391
- Singh AK, Xia W, Riederer B, Juric M, Li J, Zheng W, Cinar A, Xiao F, Bachmann O, Song P, Praetorius J, Aalkjaer C, Seidler U. Essential role of the electroneutral Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCn1 in murine duodenal acid-base balance and colonic mucus layer build-up in vivo. *J Physiol* 2013;591(Pt 8):2189-2204
- Sultan A, Luo M, Yu Q, Riederer B, Xia W, Chen M, Lissner S, Gessner JE, Donowitz M, Yun CC, Dejonge H, Lamprecht G, Seidler U. Differential Association of the Na/H Exchanger Regulatory Factor (NHERF) Family of Adaptor Proteins with the Raft- and the Non-Raft Brush Border Membrane Fractions of NHE3. *Cell Physiol Biochem* 2013;32(5):1386-1402
- Sy BT, Ratsch BA, Toan NL, Song le H, Wollboldt C, Bryniok A, Nguyen HM, Luong HV, Velavan TP, Wedemeyer H, Kreamsner PG, Bock CT. High Prevalence and Significance of Hepatitis D Virus Infection among Treatment-Naive HBsAg-Positive Patients in Northern Vietnam. *PLoS One* 2013;8(10):e78094
- Thomas T, Zender S, Terkamp C, Jaeckel E, Manns MP. Hypercortisolaemia due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion by a nasal paraganglioma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013;6:331-0500-6-331
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Manns MP, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. The number needed to treat to prevent mortality and cirrhosis-related complications among patients with cirrhosis and HCV genotype 1 infection. *J Viral Hepat* 2013;DOI: 10.1111/jvh.12185
- Voigtländer T, Alten T, Lehner F, Strassburg CP, Manns MP, Lankisch TO. Sekundär sklerosierende Cholangitis nach Lebertransplantation: eine seltene Ursache für ein Transplantatversagen. *Z Gastroenterol* 2013;51(3):296-298
- Voigtländer T, Negm AA, Strassburg CP, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Biliary cast syndrome post-liver transplantation: risk factors and outcome. *Liver Int* 2013;33(8):1287-1292
- von Hahn T, Bange FC, Westhaus S, Rifai K, Attia D, Manns M, Potthoff A, Gebel M. Ultrasound presentation of abdominal tuberculosis in a German tertiary care center. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(2):184-190
- Vonberg RP, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, Belmar Campos C, Claussen K, Christner M, Cramer JP, Haller H, Hornef M, Fickenscher H, Fraedrich K, Knobloch JK, Kühbacher T, Manns MP, Nitschke M, Peters G, Pulz M, Rohde H, Roseland RT, Sayk F, Schaumburg F, Schöcklmann HO, Schubert S, Solbach W, Karch H, Suerbaum S. Duration of Fecal Shedding of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 in Patients Infected During the 2011 Outbreak in Germany: A Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1132-1140
- Wedemeyer H, Jensen D, Herring R Jr, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Bzowej N, Pockros P, Vierling J, Ipe D, Munson ML, Chen YC, Najera I, Thommes J, PROPEL Investigators. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology* 2013;58(2):524-537
- Weismüller TJ, Bleich F, Negm AA, Schneider A, Lankisch TO, Manns MP, Strassburg CP, Wedemeyer J. Screening colonoscopy in liver transplant candidates: risks and findings. *Clin Transplant* 2013;27(2):E161-8
- Wiechert L, Nemeth J, Pusterla T, Bauer C, De Ponti A, Manthey S, Marhenke S, Vogel A, Klingmüller U, Hess J, Angel P. Hepatocyte-specific S100a8 and S100a9 transgene expression in mice causes Cxcl1 induction and systemic neutrophil enrichment. *Cell Commun Signal* 2012;10(1):40-811X-10-40

Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, Rössler S, Zeuzem S, Teuber G, Wächtler M, Römmele U, Ruf B, Spengler U, Trautwein C, Bock CT, Fiedler GM, Thiery J, Manns MP, Brosteau O, Tillmann HL, the German Hep-Net Acute Hepatitis B (GAHB) Study Group. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat* 2013;DOI: 10.1111/jvh.12210

Woll K, Manns M, Schirmacher P. Sonderforschungsbereich SFB/TRR77: Leberkrebs. Von der molekularen Pathogenese zur zielgerichteten Therapie. *Pathologie* 2013;34 Suppl 2:232-234

Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, Strassburg CP, Pröls M, Wozniak M, Manns MP, European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163(5):1347-53.e1

Wuestefeld T, Pesic M, Rudalska R, Dauch D, Longerich T, Kang TW, Yevsa T, Heinzmann F, Hoenicke L, Hohmeyer A, Potapova A, Rittelmeyer I, Jarek M, Geffers R, Scharfe M, Klawonn F, Schirmacher P, Malek NP, Ott M, Nordheim A, Vogel A, Manns MP, Zender L. A Direct in vivo RNAi screen identifies MKK4 as a key regulator of liver regeneration. *Cell* 2013;153(2):389-401

Xia W, Yu Q, Riederer B, Singh AK, Engelhardt R, Yeruva S, Song P, Tian DA, Soleimani M, Seidler U. The distinct roles of anion transporters Slc26a3 (DRA) and Slc26a6 (PAT-1) in fluid and electrolyte absorption in the murine small intestine. *Pflugers Arch* 2013;DOI: 10.1007/s00424-013-1381-2

Xiao F, Yu Q, Li J, Johansson ME, Singh AK, Xia W, Riederer B, Engelhardt R, Montrose M, Soleimani M, Tian DA, Xu G, Hansson GC, Seidler U. Slc26a3 deficiency is associated with loss of colonic HCO secretion, absence of a firm mucus layer, and barrier impairment in mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;DOI: 10.1111/apha.12220

Zender S, Nicleleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell* 2013;23(6):784-795

Übersichtsarbeiten

Cieplik N, Stangel M, Bachmann O. Neurologische Komplikationen entzündlicher Darmerkrankungen. *Nervenarzt* 2013;84(2):190-196

Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, Bernatik T, Bitzer M, Chavan A, Dollinger M, Domagk D, Drognitz O, Düx M, Farkas S, Folprecht G, Galle P, Geissler M, Gerken G, Habermehl D, Helmberger T, Herfarth K, Hoffmann RT, Holtmann M, Huppert P, Jakobs T, Keller M, Klempnauer J, Kolligs F, Körber J, Lang H, Lehner F, Lordick F, Lubienski A, Manns MP, Mahnken A, Möhler M, Mönch C, Neuhaus P, Niederau C, Ocker M, Otto G, Pereira P, Pott G, Riemer J, Ringe K, Ritterbusch U, Rummeny E, Schirmacher P, Schlitt HJ, Schlottmann K, Schmitz V, Schuler A, Schulze-Bergkamen H, von Schweinitz D, Seehofer D, Sitter H, Strassburg CP, Stroszczyński C, Strobel D, Tannapfel

A, Trojan J, van Thiel I, Vogel A, Wacker F, Wedemeyer H, Wege H, Weinmann A, Wittekind C, Wörmann B, Zech CJ. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2013;51(11):1269-1326

Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, Gore C, Benazzouz M, Berkane S, Buti M, Carballo M, Cortes Martins H, Deuffic-Burban S, Dominguez A, Donoghoe M, Elzouki AN, Ben-Alaya Bouafif N, Esmat G, Esteban R, Fabri M, Fenton K, Goldberg D, Goulis I, Hadjichristodoulou C, Hatzigeorgiou T, Hamouda O, Hasurdjiev S, Hughes S, Kautz A, Malik M, Manolakopoulos S, Maticic M, Papatheodoridis G, Peck R, Peterle A, Potamitis G, Prati D, Roudot-Thoraval F, Reic T, Sharara A, Shennak M, Shiha G, Shouval D, Socan M, Thomas H, Thursz M, Tosti M, Trepo C, Vince A, Vounou E, Wiessing L, Manns M. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. *J Viral Hepat* 2013;20 Suppl 2:1-20

Höner zu Siederdisen C, Cornberg M. The role of HBsAg levels in the current management of chronic HBV infection 3. *Annals of Gastroenterology* 2014;27(1):1-8

Höner zu Siederdisen C, Cornberg M. Current and Future Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 2 and 3. *Curr Hepatitis Rep* 2013;12(4):261-268

Höner Zu Siederdisen C, Manns MP, Cornberg M. Was ist gesichert in der Therapie der chronischen Virushepatitis? *Internist (Berl)* 2013;54(12):1427-1433

Maasoumy B, Manns MP. Optimal treatment with boceprevir for chronic HCV infection. *Liver Int* 2013;33 Suppl 1:14-22

Manns MP. 50 Jahre Hepatologie - vom therapeutischen Nihilismus zur gezielten Therapie. *Z Gastroenterol* 2013;51(4):363-370

Manns MP. Liver cirrhosis, transplantation and organ shortage. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(6):83-84

Manns MP. Prof. Dr. med. Guido Gerken. *Z Gastroenterol* 2013;51(8):723-724

Manns MP. Richtigstellung Prof. Dr. U. Leuschner. *Z Gastroenterol* 2013;51(9):1122

Manns MP. Rolle der akademischen Medizin für Innovationen in Arzneimittelentwicklung und Biomedizintechnik. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(40):1993-1994

Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(8):595-610

Robaey G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, Swan T, Arain A, Kautz A, Stover H, Wedemeyer H, Schaefer M, Taylor L, Backmund M, Dalgard O, Prins M, Dore GJ, International Network on Hepatitis in Substance Users. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 2:S129-37

Seidler UE. Gastrointestinal HCO₃- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory

pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(6):900-908

Stockbrugger R, Quaglio G, O'Morain C, Rubig P, Manns M. Research on digestive and liver diseases: a priority for Europe - the societal importance of gastrointestinal diseases and research. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(8):879-884

van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Hansen BE, Manns MP, Zeuzem S, Janssen HL. Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in hepatitis C? *J Hepatol* 2014;60(1):191-196

Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K. Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection. *Semin Liver Dis* 2013;33(1):71-78

Wedemeyer J, Lankisch T. Endoskopische Vakuumschwammtherapie. *Internist (Berl)* 2013;54(3):309-314

Woller N, Kühnel F. Virus infection, inflammation and prevention of cancer. *Recent Results Cancer Res* 2014;193:33-58

Buchbeiträge, Monografien

Caselitz M, Wagner S, Manns MP. Liver Involvement in Osler-Weber-Rendu Disease (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia). In: Boyer T, Manns MP, Sanyal AJ Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6th. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2012. S. 822-833

Maasoumy B, Manns MP, Cornberg Markus. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ Viral Hepatitis. 4th Ed. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. S. 295-309

Mpofu-Mätzig N, Stange M, Jäckel E, Manns MP, Bachmann O. Gastrointestinal Tract and Endocrine System. In: Steinhoff G Regenerative Medicine. 2. Aufl. Dordrecht: Springer, 2012. S. 983-1022

Sharma AD, Iacob R, Cantz T, Manns MP, Ott M. Liver. In: Steinhoff G Regenerative Medicine. 2. Aufl. Dordrecht: Springer, 2012. S. 929-959

Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune Hepatitis. In: Boyer T, Manns MP, Sanyal AJ Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6th. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2012. S. 721-737

Strassburg CP, Manns MP. Liver Biopsy. In: Boyer T, Manns MP, Sanyal AJ Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6th. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2012. S. 173-183

Herausgeberschaften

Manns MP, Fried M, Rogler G Magen-Darm-Trakt. Berlin [u.a.]: Springer, 2013. 216 S. (Module Innere Medizin)

Abstracts

2013 wurden 210 Abstracts publiziert.

Habilitationen

von Hahn, Thomas (PD Dr. med.): Zelleintrittsmechanismen des Hepatitis C Virus.

Wurstthorn, Karsten (PD Dr. med.): Intrahepatische und serologische Parameter der Hepatitis B.

Promotionen

Brinkhoff, Benjamin (Dr. med.): Untersuchungen zur Erreichung verbesserter CD8+-T-Zell-Immunantworten durch Vakzinierung mit PLGA-Mikrosphären.

Calle Serrano, Beatriz (Dr. med.): Development and evaluation of a baseline event-anticipation (BEA)-score for hepatitis delta.

Gronert, Álvarez Anna Christina (Dr. rer. nat.): Regulatory T cells in liver transplantation: phenotypical characterisation and effects of immunosuppressive drugs.

Homeyer, Jan (Dr. med.): Etablierung einer zellpermeablen Modifikation der Cre Rekombinase und eines Vektordesigns zur Expression zellpermeabler Proteine.

Juric, Marina (Dr. rer. nat.): Segment-specific impact of TNF- α -induced inflammation on HCO₃-homeostasis and epithelial barrier function in the murine intestine.

Kapanadze, Tamar (Dr. rer. nat.): Hepatic myeloid derived suppressor cells and their role in liver inflammation and hepatocarcinogenesis.

Meyer-Heithuis, Christoph (Dr. med.): Varianten der Konjugatexportpumpe ABC2 beim hepatozellulären Karzinom.

Nörenberg, Astrid (Dr. rer. nat.): Generation of proliferating hepatocytes, liver sinusoidal endothelial cells and stellate cells and establishment of a genotoxicity assay based on proliferating hepatocytes.

Pacher, Martin (Dr. rer. nat. M.Sc.): Transdifferentiation of human fibroblasts to hepatocyte-like cells by transcription factors.

Pickert, Christian Nicolas (Dr. med.): Coloskopische Allergenprovokation mit rBet v 1 bei Patienten mit pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie.

Sartisoehn-Wolf, Angelika (Dr. med.): Untersuchungen zur Knochen- und Körperkomposition und IGF-1-Serumkonzentration bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Schmelter, Ulla (Dr. med.): Untersuchungen zur Biologie von myeloiden Suppressorzellen in der Maus und bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom.

Schmidt, Sebastian (Dr. med.): Bewertung medizinischer Leitlinien über die Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms mit dem AGREE Instrument.

Master

Brooks, Jennifer (M.Sc.): Etablierung eines metastasierenden Pankreastumor-Resektionsmodells in der Maus.

Niemann, Julia (M.Sc.): Etablierung eines molekularen Adapters zum retargeting humoraler, virusspezifischer Immunreaktionen gegen solide Tumoren.

Sachs, Julia (M.Sc.): Expansion of pluripotent stem cell-derived

endodermal progenitor cells: Molecular characterisation and evaluation of their hepatic differentiation capacity.

Stipendien

Zimmermann, Katharina (M.Sc.): Generierung und Charakterisierung chimärer Antigenrezeptoren gegen den humanen und murinen Asialoglykoproteinrezeptor.

Maasoumy, Benjamin (Dr.): EASL Full Bursary for The International Liver Congress in Amsterdam.

Wissenschaftspreise

Ciesek, Sandra (PD Dr.): YAEL-Preis der GASL.

Deterding, Katja (Dr.): Rudolf Schoen Preis, MHH.

Kubicka, Stefan (Prof. Dr.): Forschungspreis der AIO (Klinischer Teil).

Kühnel, Florian (PD Dr.): Förderpreis der Niedersächsischen Krebsgesellschaft.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bachmann, Oliver (PD Dr.): Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft chronisch entzündliche Darmerkrankungen Mitarbeit an der Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des M. Crohn Gutachter für Gut, Scan J Gastroenterol.

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Gastroenterology, Liver International, Cell Death & Disease, Cell Death & Differentiation, PLoS One.

Bock, Michael (Dr.): Gutachter für PLoS One.

Ciesek, Sandra (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Journal of Hepatology, Plos One, Antiviral Research, Journal of Infectious Diseases.

Cornberg, Markus (PD Dr.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer Deutsche Leberstiftung Programmkomitee 10. und 11. Hep-Net Symposium Kongressteam 120. Internistenkongress Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Antiviral Therapy, Liver International, PLoS One, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Journal of Clinical Virology, Zeitschrift für Gastroenterologie, BMJ Open.

Hadem, Johannes (Dr.): Programmkomitee und Organisation 3. Refresher-Kurs Internistische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin in Hannover Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Nephrology Dialysis Transplantation, Hepatology, Critical Care Medicine, European Respiratory Journal, BMC Gastroenterology.

Jäckel, 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, Scientific steering committeee DZIF Transplantationskohorte e.V.

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 (PD Dr.): wissenschaftlicher Berater der Firma Sirion-Biotech GmbH, München/Martinsried. Organisation des 4th Adenovirus Workshop, 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.

Maasoumy, Benjamin (Dr.): Reviewer für: Liver International, Alimentary and Pharmaceutical Therapeutics, Journal of Clinical Virology und Antiviral Therapy.

Potthoff, Andrej (Dr.): Wissenschaftliche Organisation mit Prof. T. Lankisch: 43. Hannoversches Seminar für Gastroenterologie, MHH, Hannover, am 30.11.2013. Wissenschaftliche Leitung: B-Bild-Sonographie: TT Workshop Stufe I und II, Hannover am 25.09.2013. Mitglied im Editorial Board: World Journal of Hepatology, Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Medical Virology, Journal of Hepatology, World Journal of Hepatology; World Journal of Gastroenterology, Clinical Transplantation, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Advances in Medical Sciences, BMC Infectious Disease.

Schneider, Andrea (Dr.): Mitglieder der S3-Leitliniengruppe der DGEM: Publiziert in Aktuelle Ernährungsmedizin 2013; 38:101-154 S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich S.C. Bischoff, J. Ahrends, F Dörje, P. Engeser, G Hanke, K. Köchling, A.H. Leischker, S. Mühlbach, A. Schneider, C. Seipt, D. Volkert, U. Zech, Z. Stanga und das DGEM Steering Committee.

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 Mukoviszidosestiftung, Fortüne-Forschungsprogramm Programm der Universität Tübingen; Vertrauensdozent der Studienstiftung; Programmkomitee der European Cystic Fibrosis Society.

Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.): Arbeitsgruppenleiter AG1 der S3-Konsensuskonferenz „Hepatozelluläres Karzinom“ Associate Editor für folgende Fachzeitschriften: Journal of Clinical Virology, Annals of Hepatology, Plos One >30 Reviews für verschiedene Fachzeitschriften: Hepatology, Gastroenterology, Journal of Hepatology, GUT, Vaccine, Liver International, PlosOne, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Vaccine Mitglied Scientific Committee UEG (United European Gastroenterology); Vertreter der europäischen Lebergesellschaft.

Yevsa, Tetyana (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Fachzeitschrift: Vaccine.

Patente

Jäckel, Elmar (Dr.): 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 MHH, Fatih Noyan, Elmar Jaeckel.

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. 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 seit vielen Jahren translational und klinisch in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie und Onkologie. Frau Prof. 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 Genmutationen für Pathogenese und Prognose akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome (PD Dr. Heuser, PD Dr. Thol, Dr. Panagiota, Dr. Wagner) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (Dr. rer. nat. Venturini) bzw. mit der Bedeutung von gestörten Protein/DNA-Interaktionen in der Differenzierung (Dr. Wagner). 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, PD Dr. Heuser, PD Dr. Thol). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD und GvL (Prof. Mischak-Weissinger, PD Dr. Könecke, PD Dr. Hambach, Prof. Franzke) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren bzw. Risikofaktoren der GvHD (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Ganser, Prof. Eder). 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 allogenen transplantierten Leukämiepatienten mit Minor-Antigenen (PD Dr. Hambach). Zum Teil innerhalb des IFB-Tx bearbeiten weitere Arbeitsgruppen die Pathophysiologie der GvHD (PD Dr. Könecke), des Endothels und des Hämostasesystems (Dr. Trummer) sowie zur zellgestützten antiviralen Therapie (Prof. Dr. E. Weissinger). Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Stripecke den Einsatz lentiviral programmierter dendritischer Zellen zur tumor- und infektionsspezifischen Therapie in präklinischen Modellen. Ein weiterer Therapieansatz ist die Induktion viruspezifischer 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 PhD, Dr. Werwitzke) 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, PD Dr. Grünwald). In der Lymphomforschung werden sowohl translationale Projekte als auch innovative neue Therapien erfolgreich bearbeitet (Prof. Peest, Prof. Franzke, Dr. Ivanyi). Innerhalb der BMBF-geförderten ELSA-Gruppe befasst sich eine Arbeitsgruppe mit den medizinischen Problemen der personalisierten Medizin innerhalb eines ethischen, ökonomischen und juristischen Umfeldes (Prof. Ganser, PD Dr. Port, PD Dr. Thol).

Forschungsprojekte

miRNA-basierte Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen zur Therapieoptimierung BCR-ABL-positiver akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Die Erforschung der molekularen Mechanismen der Transformation hämatopoetischer Zellen durch BCR-ABL und die darauf gründende zielgerichtete Therapie durch ABL-spezifische Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI, z.B. Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) hat die Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) revolutioniert und deren Prognose dramatisch verbessert. Eine ambulant gegebene TKI-Monotherapie in der chronischen Phase der CML kann 8-Jahres Überlebensraten von über 92% mit in der Mehrzahl tolerablen Nebenwirkungen ermöglichen. Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse einer TKI-Therapie in der BCR-ABL-positiven akuten lymphatischen Leukämie (ALL) deutlich unterlegen. Etwa 30% der erwachsenen Patienten mit ALL exprimieren BCR-ABL und definieren dadurch eine Höchststisiko-Gruppe. Standardtherapie bleibt für jüngere Patienten die Remissionsinduktion durch Polychemotherapie in Kombination mit TKI und die nachfolgende allogene Stammzelltransplantation. Durch diese allerdings hoch toxischen Therapien lassen sich 5-Jahres Überlebensraten für erwachsene Patienten von etwa 40% erreichen.

Zielgerichtete Therapien (targeted therapies) werden in der Onkologie am erfolgreichsten in der Leukämiebehandlung eingesetzt. Durch die Hemmung von Mechanismen, die für die Leukämie essentiell sind, wie z.B. die Tyrosinkinaseaktivität von BCR-ABL durch spezifische TKI, können zielgerichtete Therapien effektiver und nebenwirkungsärmer als konventionelle Chemotherapien sein. Da sie aber in vielen Fällen noch unzureichend wirksam sind, war es unser Ziel, neue und komplementäre therapeutische Zielstrukturen für die BCR-ABL-positiv ALL zu identifizieren.

Da wir in früheren Arbeiten zeigen konnten, dass das miR-17~92 Polycistron in Abhängigkeit von BCR-ABL und c-MYC in bcr-abl+ myeloischen Zelllinien und CML-CP CD34+ Zellen verstärkt exprimiert wird (1), haben wir seine Expression in primären BCR-ABL-positiven und BCR-ABL-negativen ALL-Zellen, sowie in normalen CD34+ Zellen mittels quantitativer RT-PCR untersucht. Dabei zeigte sich überraschenderweise, dass die miR-17~92-Expression in BCR-ABL positiven myeloischen Zellen verstärkt (~1,8 bis 5-fach) in B-lymphatischen Zellen aber vermindert ist (Abb. 1). Weiterhin sind die einzelnen miRNAs des miR-17~92-Polycistrons in ALL-Zellen im Vergleich zu normalen CD34+ Zellen deutlich weniger stark exprimiert (ein um 2 höherer DeltaCT Wert bedeutet eine Reduktion der Expression auf 1/4). Die miRNA-Expression ist in ALL-Zellen im Vergleich zu CD34+ Zellen zwischen 4,5- und 284-fach (!) reduziert. Weiterhin exprimieren BCR-ABL-positiv ALL-Zellen zwischen 9- und 32-fach (!) weniger miRNAs als BCR-ABL-negative ALL-Zellen mit Ausnahme der miR-92.

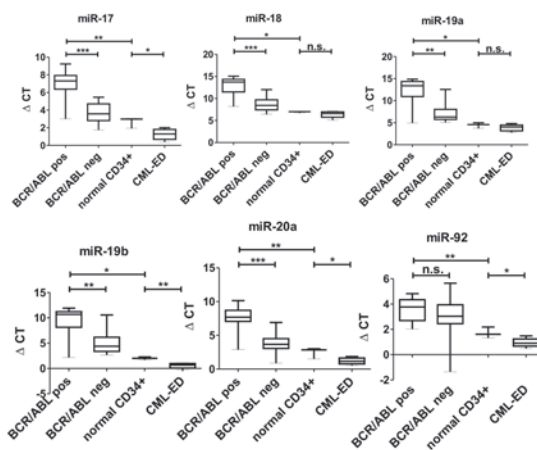


Abb. 1: Differentielle Expression des miR-17~92 Polycistrons in primären BCR-ABL-positiven (n=13) und -negativen (n=14) ALL-Patientenproben, CML-ED (n=20) Patientenproben sowie in primären normalen CD34+ Zellen (n= 4).

Als nächstes untersuchten wir die Funktion des miR-17~92-Polycistrons in der An- und Abwesenheit von BCR-ABL und verwendeten murine B-lymphatische TonB-Zellen, die durch die Zugabe von Doxyzyklin BCR-ABL exprimieren. Überexpression des Polycistrons in Anwesenheit von BCR-ABL induziert eine fast vollständige Inhibition der Zellproliferation und erhöht die Anzahl apoptotischer Zellen. Dabei erhöht die Überexpression des miR-17~19b Polycistrons die Anzahl apoptotischer Zellen nur unter BCR-ABL-Expression, nicht aber in Anwesenheit von IL-3.

Zur Identifizierung miRNA-regulierter Zielgene mit möglicher Therapierelevanz wurden in Kollaboration mit Prof. A. Pich (Abt. Toxikologie, MHH) SILAC/LC-MS-Experimente mit TonB-Zellen, die stabil das miR-17~19b Polycistron exprimieren, durchgeführt. Dabei konnten wir mehrere Kandidatengene, die in Apoptose-Pathways eine Rolle spielen, inklusive BCL2, identifizieren.

Mit Hilfe des miRNA-Target-Vorhersageprogramms RNA22 wurde die BCL2 mRNA auf die Anwesenheit von entsprechenden miRNA-Bindungsstellen innerhalb der 3'UTR, 5'UTR und „coding sequence“ hin untersucht. Für murines und humanes BCL2 konnten mehrere potentielle miRNA-Bindungsstellen gefunden und eine direkte miRNA-Bindung an BCL2 mRNA durch Luciferase-Reporter und anti-AGO2 RIP-PCR-Analysen experimentell bestätigt werden.

Da die Überexpression von miR-17~19b in murinen TonB-Zellen BCR-ABL-abhängig Apoptose induziert, transduzieren wir die BCR-ABL-positiven humanen ALL-Zelllinien Tom-1, BV173 und SupB15 mit miR-17~19b und Kontrollvektor SIEW. Nach Überexpression des miR-17~19b Polycistrons wird die BCL2-Proteinexpression zwischen 30 und 70% reduziert, und die Zellproliferation um 40-55% inhibiert (Abb. 2A links). Im Gegensatz hierzu bewirkt eine Überexpression des miR-17~19b Polycistrons in BCR-ABL-negativen Zelllinien (REH, Nalm-6 und 697) eine nur sehr schwache Inhibition der Zellproliferation (Abb. 2A rechts).

Um die Effekte BCR-ABL-positiver und -negativer ALL Zelllinien nach pharmakologischer BCL2-Inhibition zu untersuchen, wurden steigende Konzentrationen des BCL2- (und BCL-XL-) Inhibitors ABT-737 für 24h zu BCR-ABL-positiven (Tom-1, BV173, SupB15) und -negativen (Nalm-6, REH, 697) ALL-Zelllinien gegeben und der Zelltod mittels Propidiumjodid-Aufnahme und FACS analysiert. Wie in Abb. 2B gezeigt, inhibiert ABT-737 die Zellproliferation von BCR-ABL-positiven ALL-Zellen mit einer IC_{50} von 0,054 μ M/l für Tom-1, 0,15 μ M/l für BV173 und 0,03 μ M/l für SupB15 (links). Im Gegensatz hierzu ist die IC_{50} für ABT-737 in BCR-ABL-negativen ALL Zelllinien heterogener, nämlich 0,066 μ M/l für 697, 2,23 μ M/l für Nalm-6 und 7,76 μ M/l für REH (rechts).

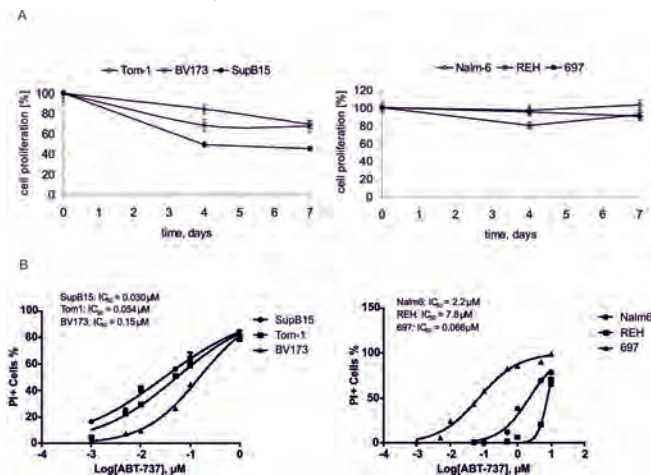


Abb. 2: In vitro Effekte von miR-17~19b (A) und ABT-737 (B) in BCR-ABL-positiven und -negativen ALL-Zelllinien. (A) Proliferationsverhalten von mit dem miR-17~19b- Polycistron transduzierten humanen lymphatischen BCR-ABL-positiven Zellen Tom-1, BV173, SupB15 (links) und BCR-ABL-negativen ALL-Zelllinien 697, Nalm-6, REH (rechts) im Vergleich zu mit Kontroll-Plasmid SIEW transduzierten Zellen. (B) Überlebenskurve von BCR-ABL-positiven ALL Zelllinien Tom-1, BV173, SupB15 (links) und BCR-ABL-negativen ALL-Zelllinien 697, Nalm-6, REH (rechts) nach Behandlung mit steigenden Konzentrationen an ABT-737 für 24h.

Um die Effekte einer pharmakologischen BCL2-Inhibition auf ALL-Zellen in klinisch relevanten Modellen zu untersuchen, wurden primäre BCR-ABL-positive ALL-Zellen (L4951) lentiviral mit einem Vektor, der Luziferase exprimiert (pSLIEW), transduziert und in NOD/LtSz-scid IL-2g null (NSG) Mäusen transplantiert. Nach erfolgreichem Anwachsen der Leukämiezellen wurden die Mäuse insgesamt 30-mal entweder mit ABT-737 (50 mg/kg/Tag) oder Kontrolle (DMSO) behandelt. Wie die signifikante Abnahme der Strahlungsintensität (y-Achse - radiance) zeigt, reduziert ABT-737 das Wachstum der Luziferase-exprimierenden Leukämiezellen hoch effizient (Abb. 3A und 3B). Zusätzlich wird das Überleben der Mäuse durch ABT-737 Behandlung signifikant verlängert (Abb. 3C). Die Ergebnisse zeigen, dass die Inhibition von BCL2 eine mögliche Behandlungsstrategie für BCR-ABL-positive ALL in vivo ist. (2)

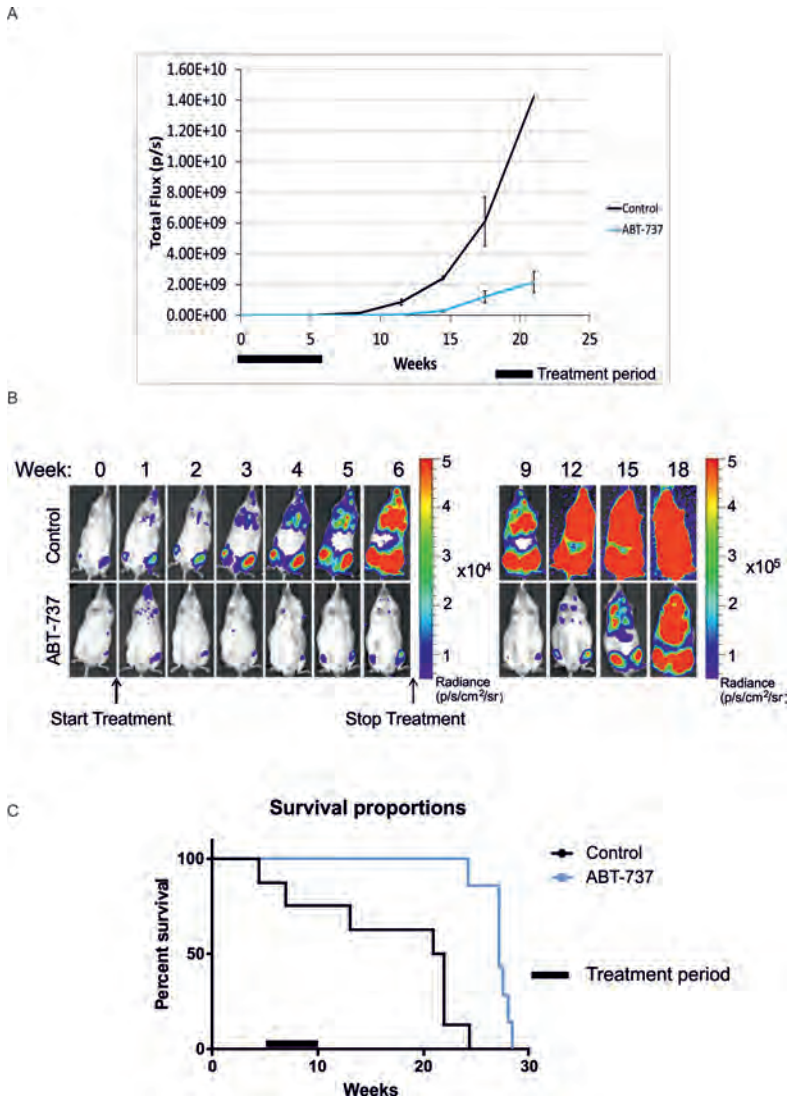


Abb. 3: In vivo Behandlung von primären leukämischen BCR-ABL-positiven ALL-Zellen mit dem BCL2-Inhibitor ABT-737.

Diese Daten belegen exemplarisch, dass die Identifizierung von miRNA-Zielgenen in geeigneten Modellen neue therapeutische Zielstrukturen für die weitere präklinische und klinische Evaluation identifizieren kann.

1. Venturini L, Battmer K, Castoldi M, Schultheis B, Hochhaus A, Muckenthaler MU, Ganser A, Eder M*, Scherr M*. Expression of the miR-17-92 polycistron in chronic myeloid leukemia (CML) CD34+ cells. *Blood*. 109:4399-405. 2007
2. Scherr M, Elder A, Battmer K, Barzan D, Bomken S, Ricke-Hoch M, Schröder A, Venturini L, Blair HJ, Vormoor J, Ottmann O, Ganser A, Pich A, Hilfiker-Kleiner D, Heidenreich O, Eder M. Differential expression of miR-17~92 identifies BCL2 as a therapeutic target in BCR-ABL-positive B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Nov 27. doi: 10.1038/leu.2013.361. [Epub ahead of print]

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil.nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.nat.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, Pich, Andreas (Prof. Dr. rer.nat.), Institut für Toxikologie, Heidenreich, Olaf (Prof. Dr. rer. nat.), Newcastle; Förderung: H.J. W. Hector-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Carreras-Stiftung, Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“

A phase III randomized, double-blind study of induction (Daunorubicin/Cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + Midostaurin (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.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Novartis

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: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Bristol Myer Squibb

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: Ganser Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Pfizer

Eine offene AC220-Monotherapie-Wirksamkeitsstudie (ACE) der Phase II bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-ITD-aktivierenden Mutationen

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. 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 (AMLSG 12-09)

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. 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: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

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: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

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

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: BMBF

Phase I/II study on cytarabine and idarubicin combined with escalating doses of clofarabine as induction therapy in patients with acute myeloid leukemia and high risk for induction failure (CIARA)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Genzyme

A phase III, 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

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Sunesis

Phase II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia exhibiting a FLT3 internal tandem duplication

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

A phase I b, dose-finding study of oral panobinostat (LBH589) in combination with idarubicin and cytarabine induction and high-dose cytarabine-based consolidation therapy in adult patients less than or equal to 65 years old with acute myeloid leukemia (AML)

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to compare the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid) versus placebo in subjects with transfusion-dependent anemia due to IPSS low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes without deletion 5q(31) and unresponsive or refractory to erythropoiesis stimulating agents

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Celgene

A phase III randomised, double-blind, controlled, parallel group study of intravenous volasertib in combination with subcutaneous low-dose cytarabine vs. placebo+low dose cytarabine in patients ≥ 65 years with previously untreated acute myeloid leukaemia, who are ineligible for intensive remission induction therapy

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Böhlinger Ingelheim

A phase I b, dose-finding study of oral panobinostat (LBH589) in combination with idarubicin and cytarabine induction and high-dose cytarabine-based consolidation therapy in adult patients less than or equal to 65 years old with acute myeloid leukemia (AML)

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Novartis

Maintenance therapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in adult acute myeloid leukemia (AML) patients with measurable minimal residual disease (MRD) - a non-interventional study (NIS)

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: MEDA Pharma

A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to compare efficacy and safety of oral azacitidine plus best supportive care versus best supportive care as maintenance therapy in subjects with acute myeloid leukemia in complete remission

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Celgene

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 e.V.

Die Bedeutung von MLL5 für die Regulation leukämischer Stammzellen

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Modulation of the myeloid differentiation block in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: DFG

Biomarkers for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in patients with MDS or secondary AML following MDS

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Könecke, Christian (PD Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

Biomarkers for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in patients with primary myelofibrosis (PMF)

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

Next Generation Sequencing in AML patients

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.)

Entwicklung eines funktionellen humanen MDS-Modells

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Zentrale Biobank und molekulare Charakterisierung von MDS-Proben

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Kooperationspartner: Gattermann, Norbert (Prof. Dr.), Düsseldorf; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Assessment of AML-associated antigens for targeted adoptive transfer of T cell precursors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD, Dr.); Kooperationspartner: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie, MHH; Schambach, Axel (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation IFB-Tx/BMBF

Identifizierung von onkogen- und miRNA-regulierten Programmen in myeloischen Zellen

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil.nat.); Förderung: DFG

Exzellenzcluster REBIRTH Unit 6.4 „miRNA in myelopoiesis“

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Förderung: DFG/REBIRTH

Target-Identifizierung und Validierung mit Hilfe von kleinen RNA-Molekülen

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Förderung: H. & W. Hector-Stiftung

Immune Regenerative Therapies Applied

■ Projektleitung: Stripecte, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG/REBIRTH

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of antigen-reactive T cells

■ Projektleitung: Stripecte, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG / SFB 738

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; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Lentivirus-induced dendritic cell vaccine co-expressing GM-CSF/IFM-a/pp65 against cytomegalovirus in post-transplant patients

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Transfusionsmedizin, MHH; Koehl, Ulrike (Prof. Dr.) IFB-TX/GMP-DU, MHH; von der Leyen, Heiko (Prof. Dr.), Hannover Clinical Trial Center; Förderung: Else Kroener Fresenius Stiftung

Analyses of dendritic cell regeneration in AML patients with the FLT3-ITD mutation

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

Dendritic cell technologies for regeneration of lymph node and bio-engineering of artificial lymph nodes

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DAAD und DFG/REBIRTH

Modulation von Graft-versus-Host- und Graft-versus-Leukemia-Effekt durch miR-181a in Spender T-Zellen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD 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 (PD Dr.); Förderung: DFG (SFB 738)

Optimierung der Spezifität und Funktion regulatorischer T-Zellen zur Verhinderung der Graft-versus-Host Erkrankung

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Prinz, Immo (PD Dr.), Institut für Immunologie, MHH; Förderung: Deutsche José-Carreras-Leukämie-Stiftung

Development of novel cellular immune intervention strategies in allogeneic stem cell transplantation based on the isolation and manipulation of donor regulatory T cells

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

Granzyme molecules in tregs as immune regulatory target following stem cell transplantation

■ Projektleitung: Velaga, Sarvari (Dr.); Förderung: José Carreras Leukämie Stiftung

Characterization of granzyme A as effector molecule of regulatory T cells

■ Projektleitung: Velaga, Sarvari (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

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.), 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

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

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

Celleurope: Improving HSCT by validation of biomarkers & development of novel cellular therapies

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Robertson Douglas, University Of Newcastle Upon Tyne; Förderung: EU (FP7)

Humoral, cellular and miRNA determinants of the clinical outcome after HLA-matched allogeneic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Hambach, Lothar (PD Dr.), Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

Randomized, multi-centre, phase II trial to compare the event-free survival of clofarabine / ara-C (ClAraC) or of FLAMSA treatment in patients with high risk AML or advanced MDS scheduled for allogeneic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Beutel, Gernot (Dr.); 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 (Prof. Dr.), Universitätsklinikum 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

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

Functional lung MRI for early detection of pulmonary graft-versus-host-disease

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr.), Radiologie, MHH; Förderung: BMBF, IFB-Tx

ATG Fresenius observational study on the prevention of GvHD in allogeneic stem cell transplant patients

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Fresenius

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL)

■ Projektleitung: 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: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Celgene

Phase III trial of combined immunochemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL10)

■ Projektleitung: Port, Matthias (PD Dr.); Förderung: Deutsche CLL Studiengruppe / DCLLSG

Randomisierte Studie zum Vergleich einer kombinierten Immunochemotherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 Zyklen einer Chemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 21-tägigen Intervallen oder 14-tägigen Intervallen jeweils mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie von großen Tumormassen und/oder Extranodalbefällen (UNFOLDER)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome / DSHNHL

Randomisierte Studie zum Vergleich einer Immuntherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 oder 4 Zyklen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 21-tägigen Intervallen bei Patienten mit aggressiven CD20-positiven B-Zell-Lymphomen im Alter von 18 - 60 Jahren ohne Risikofaktor (altersadaptierter IPI=0) und ohne große Tumormassen (Durchmesser < 7,5 cm)

■ Projektleitung: 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: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: German multicenter study group on acute adult lymphoblastic leukemia / GMALL

A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia (MT 103-203)

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Förderung: Amgen

An open label, multicenter, exploratory phase II study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) (MT 103-206)

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Förderung: Amgen

An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE[®] antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) (MT 103-211)

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Förderung: Amgen

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener folliculärer sowie anderer niedrig maligner und Mantelzell-Lymphome (MAINTAIN)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Studiengruppe indolente Lymphome / StIL

Therapie des nodalen folliculären Non-Hodgkin-Lymphoms (WHO Grad I/II) im klinischen Stadium I/II mittels involved-field-Bestrahlung in Kombination mit Rituximab (MIR)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome/ GLSG

Studie zur Behandlung der Haarzellenleukämie-Variante und von Rezidiven der Haarzellenleukämie mit subkutan appliziertem Cladribin plus Rituximab (NHL 4-2004)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Studiengruppe indolente Lymphome / StIL

Clinical relevance of PSGL-1 and P-Selectin expression in human stem cell transplantation and experimental graft modification by in-vitro generated microparticles

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

Treatment optimization of newly diagnosed Ph/BCR-ABL positive patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase with nilotinib vs. nilotinib plus interferon alpha induction and nilotinib or interferon alpha maintenance therapy

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hochhaus, Andreas (Prof. Dr.), Universität Jena, CML-Studiengruppe; Förderung: Universität Jena

A single-arm, multicenter, nilotinib treatment-free remission study in patients with BCR-ABL1 positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase who have achieved durable minimal residual disease (MRD) status on first line nilotinib treatment (CAMN10712201)

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novartis

Febuxostat for tumor Lysis SyndrOmE PREvention iN HematologiC MalignanciEs: a randomized, double blind, Phase III study versus allopurinol (FLORENCE), randomised

■ Projektleitung: Ritter, Ulrich (Dr.); Förderung: Menarini Ricerche S.p.A.

An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) or post polycythemia myelofibrosis (PPVMF) or postessential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF)

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD18)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: German Hodgkin Study Group / GHSG

Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des frühen Hodgkin-Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD16)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: German Hodgkin Study Group / GHSG

Nicht-interventionelles prospektives Register zu Epidemiologie und Behandlungspraxis bei Marginalzonenlymphom (MzoL Pilot 2010)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe gastrointestinale Lymphome / 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: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Könecke, Christian (PD 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 (CLL20)

■ Projektleitung: 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: 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: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe gastrointestinale Lymphome / DSGL; Berdel, Wolfgang E. (Prof. Dr.), Uniklinik Münster

A randomized, open-label, phase III study of carfilzomib plus dexamethasone vs. bortezomib plus dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Goldschmidt, Hartmut (MD), Douglas, Joshua (BSc, MBBS, DPhil (Oxon), FRACP; Förderung: Onyx Therapeutics, San Francisco

A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study of the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid®) as maintenance therapy for high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia following first-line therapy

■ Projektleitung: Port, Matthias (PD Dr.); Förderung: Eichhorst, Barbara (PD Dr.), Universität Köln

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of darbepoetin alfa for the treatment of anaemic subjects with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS)

■ Projektleitung: Port, Matthias (PD Dr.); Förderung: Amgen

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)

Aktivierungsmuster von Thrombozyten unter Scherkräfteinflüssen im Flusskammermodell

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.), Trummer, Arne (Dr.)

Clinical relevance of PSGL-1 and P-selectin expression in human stem cell transplantation and experimental graft modification by in-vitro generated microparticles

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.)

Fc gamma-Rezeptor II b und Hemmkörperbildung im Mausmodell Hämophilie A

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Biotest AG

B-Zellentwicklung und B-Zellpopulationen im Kontext der Inhibitorbildung im Mausmodell der Hämophilie A

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Hans-Egli-Stipendium der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung (GTH) 2012 und Bayer Health Care

Inhibitoranalyse Lokal- versus Zentrallabor; Evaluierung der funktionellen Untersuchungen von Inhibitoren (GTH-AH 01/2010 Satellitenstudie)

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.); Förderung: Coachrom, (GTH, Novo Nordisk, Baxter)

Satellitenstudie: Charakterisierung von Autoantikörpern neben dem Hemmkörper bei erworbener Hämophilie A (GTH-AH 01/2010)

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: GTH, Novo Nordisk, Baxter

Rekombinanter glykopeglylierter FVIII-BDD mit verlängerter Halbwertszeit: eine Phase 1/3-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Dobbstein, Christiane (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

Rekombinanter glykopeglylierter Faktor IX mit verlängerter Halbwertszeit: eine Phase 1/3-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Dobbstein, Christiane (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

Koordination der internationalen Studie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung zur erworbenen Hämophilie (TH-AH 01/2010)

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: GTH, Novo Nordisk, Baxter

AHEAD; Advate Hemophilia A Outcome Database, Anwendungsbeobachtung

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Baxter

Prophylaxe und On-demand Therapie mit rekombinanter glykopeglylierter FVIII mit verlängerter Halbwertszeit: Phase II-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Dobbstein, Christiane (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

ReFacto AF PUP-Studie

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr.), Päd. Hämatologie, MHH; Förderung: Pfizer Pharma GmbH

ReFacto AF PV-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

Ahaed-Studie, Pharmakovigilanz (nicht-interventionelle Studie), Hämophilie A

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr.); Förderung: Baxter Deutschland GmbH

Haemate P-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, von Willebrand Syndrom

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr.); Förderung: CSL Behring

Epinine-Studie. Nicht-interventionelle multizentrische Studie zur Epidemiologie der Hämophilie B

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr.); Förderung: CSL Behring

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.), Projekt B2; Kooperationspartner: Doerries, Andrea (Dr.), Zentrum für Gesundheitsethik, Hannover; Förderung: DFG

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.); Förderung: Gürkan, Irmtraut, Universität Heidelberg

Multizentrische Phase II-Studie mit Pemetrexed in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom (PANTHERA)

■ Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus 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.); Förderung: Keilholz, Ulrich (Prof. Dr.), Charité Berlin

Phase II-Studie zur Evaluation der Krankheitsstabilisierung durch Imatinib, Aggressive Fibromatose (DESMOID: CSTI571BDE70)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Hohenberg, Peter (Prof. Dr.), Universität 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

Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line 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: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Helsinn Healthcare SA

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 Cisplatin (CIS-HART) in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Budach, Volker (Prof. Dr.), 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.)

A randomized, controlled Phase III study investigating IMA901 multi-peptide 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

Sunitinib-Studie zur adjuvanten Therapie bei Nierenkrebs: randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zur adjuvanten Therapie mit Sunitinib vs. Placebo bei Hochrisikopatienten mit Nierenzellkarzinom (A6181109 (S-TRAC))

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Pfizer

Randomized, double-blind phase II study of Axitinib (AG-013736) with or without dose titration in patients with metastatic renal cell carcinoma (A4061046)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Pfizer

A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemo-radiotherapy in primary unresected HPV negative patients with stage III, IV a, or IV b loco-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim

A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemo-radiotherapy in primary unresected HPV negative patients with stage III, IV a, or IV b loco-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim

A randomized phase III, multicenter, open-label study comparing TH-302 in combination with doxorubicin vs. doxorubicin alone in subjects with locally advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Threshold Pharmaceuticals

A randomized, open-label, multicenter, phase III study to compare the efficacy and safety of eribulin with dacarbazine in subjects with soft tissue sarcoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: EISAI

A prospective, multicenter, randomized, open-label, active-controlled, 2-parallel group, phase III study to compare efficacy and safety of masitinib at 7.5 mg/kg/day to imatinib at 400 or 600 mg in treatment of patients with gastro-intestinal stromal tumor in first line medical treatment

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: AB Science

A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with bevacizumab, RAd001 (everolimus) and AxiTinin in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: CESAR

A randomized phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first-line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.)

Nicht interventionelle Biomarkerstudie beim metastasierten Nierenzellkarzinom (EUROTARGET)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: CESAR

Hypertension and cardiovascular events during sunitinib treatment

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Beutel, Gernot (Dr.), Grünwald, Viktor (PD Dr.)

Cardiovascular disease after adult stem cell transplantation (SCT) recipients transplantation - causes and prevention

■ Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.); Kooperationspartner: Melk, Annette (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Nierenerkrankungen, MHH; Schmidt, Bernhardt (PD Dr.), Klinik für Nephrologie, MHH; Förderung: BMBF, IFB-Tx

Intensive care in hemato-oncologic patients (ICHOP) - outcome and risk stratification and outcome after allogeneic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.), Lück, Catherina (Dr.)

ILD during targeted treatment in mRCC

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Beutel, Gernot (Dr.), Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Merseburger, Axel, (Prof. Dr.), Klinik für Urologie, MHH; Herrmann E (Prof. Dr.), Klinikum Münster.

Bone metastasis as risk parameter in renal cell cancer

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Trummer, Arne (Dr.), Grünwald Viktor (PD Dr.)

Identification of risk factors in urogenital cancers

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Steffens, Sandra (PD Dr.), Klinik für Urologie, MHH

Originalpublikationen

Ben-Batalla I, Schultze A, Wroblewski M, Erdmann R, Heuser M, Waizenegger JS, Riecken K, Binder M, Schewe D, Sawall S, Witzke V, Cubas-Cordova A, Janning M, Wellbrock J, Fehse B, Hagel C, Krauter J, Ganser A, Lorens JB, Fiedler W, Carmeliet P, Pantel K, Bokemeyer C, Loges S. Axl, a prognostic and therapeutic target in acute myeloid leukemia mediates paracrine crosstalk of leukemia cells with bone marrow stroma. *Blood* 2013;122(14):2443-2452

Bertram A, Ivanyi P, Hafer C, Matthias K, Peest D, Ganser A, Schmidt BM. High cut-off dialysis as a salvage therapy option in high-dose methotrexate chemotherapy? *Ann Hematol* 2013;DOI: 10.1007/s00277-013-1909-8

Borchers S, Weissinger EM, Pabst B, Ganzenmueller T, Dammann E, Luther S, Diedrich H, Ganser A, Stadler M. Expansion of recipient-derived antiviral T cells may influence donor chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15(6):627-633

Braulke F, Jung K, Schanz J, Götze K, Müller-Thomas C, Platzbecker U, Germing U, Brümmendorf TH, Bug G, Ottmann O, Giagounidis AA, Stadler M, Hofmann WK, Schafhausen P, Lübbert M, Schlenk RF, Blau IW, Ganser C, Pfeiffer S, Shirmeshan K, Metz M, Detken S, Seraphin J, Jentsch-Ullrich K, Böhme A, Schmidt B, Trümper L, Haase D. Molecular cytogenetic monitoring from CD34+ peripheral blood cells in myelodysplastic syndromes: first results from a prospective multicenter German diagnostic study. *Leuk Res* 2013;37(8):900-906

Bug G, Koschmieder S, Krauter J, Heuser M, Thol F, Wiebe S, Hofmann WK, Klein SA, Wegener G, Göhring G, Heit W, Hoelzer D, Ganser A, Ottmann OG. Long-term results of a prospective randomized trial evaluating G-CSF priming in intensive induction chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2014;93(2):193-202

- Bunse CE, Borchers S, Varanasi PR, Tischer S, Figueiredo C, Immensschuh S, Kalinke U, Köhl U, Goudeva L, Maecker-Kolhoff B, Ganser A, Blasczyk R, Weissinger EM, Eiz-Vesper B. Impaired Functionality of Antiviral T Cells in G-CSF Mobilized Stem Cell Donors: Implications for the Selection of CTL Donor. *PLoS One* 2013;8(12):e77925
- Busch J, Seidel C, Goranova I, Erber B, Peters R, Friedersdorff F, Magheli A, Miller K, Grünwald V, Weikert S. Categories of response to first line vascular endothelial growth factor receptor targeted therapy and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50(3):563-569
- Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Yun H, Görlich K, Wichmann M, Schwarzer A, Preller M, Thol F, Meyer J, Haemmerle R, Struys EA, Jansen EE, Modlich U, Li Z, Sly LM, Geffers R, Lindner R, Manstein DJ, Lehmann U, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutant IDH1 promotes leukemogenesis in vivo and can be specifically targeted in human AML. *Blood* 2013;122(16):2877-2887
- Clajus C, Kühn-Velten WN, Schmidt JJ, Lorenzen JM, Pietsch D, Beutel G, Kielstein JT. Cotrimoxazole plasma levels, dialyzer clearance and total removal by extended dialysis in a patient with acute kidney injury: risk of under-dosing using current dosing recommendations. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:19-6511-14-19
- de Kreuk BJ, Schaefer A, Anthony EC, Tol S, Fernandez-Borja M, Geerts D, Pool J, Hambach L, Goulmy E, Hordijk PL. The human minor Histocompatibility Antigen1 is a RhoGAP. *PLoS One* 2013;8(9):e73962
- Dobbelstein C, Ahn KW, Haagenson M, Hale GA, van Rood JJ, Miklos D, Waller EK, Spellman SR, Fernandez-Vina M, Ganser A, Aljurf M, Bornhaeuser M, Gupta V, Marino SR, Pollack MS, Reddy V, Eder M, Lee SJ. Birth order and transplantation outcome in HLA-identical sibling stem cell transplantation: an analysis on behalf of the Center for International Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(5):741-745
- Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, Böttcher S, Rossi M, Paschka P, Bühler A, Dietrich S, Busch R, Ritgen M, Bunjes D, Zeis M, Stadler M, Uharek L, Scheid C, Hegenbart U, Hallek M, Kneba M, Schmitz N, Döhner H, Stilgenbauer S. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2013;121(16):3284-3288
- Eggers H, Seidel C, Schrader AJ, Lehmann R, Wegener G, Kuczyk MA, Steffens S. Serum C-reactive protein: a prognostic factor in metastatic urothelial cancer of the bladder. *Med Oncol* 2013;30(4):705-013-0705-6. Epub 2013 Sep 5
- Ehrentraut S, Nagel S, Scherr ME, Schneider B, Quentmeier H, Geffers R, Kaufmann M, Meyer C, Prochorec-Sobieszek M, Ketterling RP, Knudson RA, Feldman AL, Kadin ME, Drexler HG, MacLeod RA. t(8;9)(p22;p24)/PCM1-JAK2 activates SOCS2 and SOCS3 via STAT5. *PLoS One* 2013;8(1):e53767
- Gaidzik VI, Schlenk RF, Paschka P, Stölzle A, Späth D, Kuendgen A, von Lilienfeld-Toal M, Brügger W, Dering HG, Kremers S, Greil R, Raghavachar A, Ringhoffer M, Salih HR, Wattad M, Kirchen HG, Runde V, Heil G, Petzer AL, Girschikofsky M, Heuser M, Kayser S, Goehring G, Teleanu MV, Schlegelberger B, Ganser A, Krauter J, Bullinger L, Dohner H, Dohner K. Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the AML Study Group (AMLSG). *Blood* 2013;121(23):4769-4777
- Gerull S, Stern M, Apperley J, Beelen D, Brinck L, Bunjes D, Butler A, Ganser A, Ghavamzadeh A, Koh MB, Komarnicki M, Kröger N, Maertens J, Maschan A, Peters C, Rovira M, Sengelov H, Socie G, Tischer J, Oneto R, Passweg J, Marsh J. Syngeneic transplantation in aplastic anemia: pre-transplant conditioning and peripheral blood are associated with improved engraftment: an observational study on behalf of the Severe Aplastic Anemia and Pediatric Diseases Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2013;98(11):1804-1809
- Greer M, Dierich M, De Wall C, Suhling H, Rademacher J, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Ivanyi P, Buchholz S, Gottlieb J, Fuehner T. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. *Am J Transplant* 2013;13(4):911-918
- Grote K, Sonnenschein K, Kapopara PR, Hillmer A, Grothusen C, Salguero G, Kotlarz D, Schuett H, Bavendiek U, Schieffer B. Toll-like receptor 2/6 agonist macrophage-activating lipopeptide-2 promotes reendothelialization and inhibits neointima formation after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(9):2097-2104
- Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen NQ, Scherr M, Castermans K, Malvaux L, Lambert V, Thiry M, Sliwa K, Noel A, Martial JA, Hilfiker-Kleiner D, Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123(5):2143-2154
- Heesch S, Neumann M, Schwartz S, Bartram I, Schlee C, Burmeister T, Hänel M, Ganser A, Heuser M, Wendtner CM, Berdel WE, Gökbuget N, Hoelzer D, Hofmann WK, Thiel E, Baldus CD. Acute leukemias of ambiguous lineage in adults: molecular and clinical characterization. *Ann Hematol* 2013;92(6):747-758
- Heuft HG, Goudeva L, Krauter J, Peest D, Buchholz S, Tiede A. Effects of platelet concentrate storage time reduction in patients after blood stem cell transplantation. *Vox Sang* 2013;105(1):18-27
- Hong B, Hermann EJ, Reuter C, Brandis A, Krauss JK. Outcome of surgical decompression of spinal mass lesions in non-Hodgkin's lymphoma and plasmacytoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(12):2476-2481
- Hong B, Nakamura M, Hartmann C, Brandis A, Ganser A, Krauss JK. Delayed distant spinal metastasis in thymomas. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(26):E1709-13
- Inoue D, Kitaura J, Togami K, Nishimura K, Enomoto Y, Uchida T, Kagiya Y, Kawabata KC, Nakahara F, Izawa K, Oki T, Maehara A, Isoe M, Tsuchiya A, Harada Y, Harada H, Ochiya T, Aburatani H, Kimura H, Thol F, Heuser M, Levine RL, Abdel-Wahab O, Kitamura T. Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation-altering ASXL1 mutations. *J Clin Invest* 2013;123(11):4627-4640

- Koenigsmann M, Casper J, Kahl C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Theurich S, Christopheit M, Mohren M, Reichle A, Metzner B, Ganser A, Stadler M, Uharek L, Balleisen L, Hinke A, Hinke R, Niedewieser D. Risk-adapted, treosulfan-based therapy with auto- and allo-SCT for relapsed/refractory aggressive NHL: a prospective phase-II trial. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:410-415
- Köhler A, Eggers H, Kuczyk MA, Schrader AJ, Steffens S. Stellenwert des Serum-CRP-Wertes zur Einschätzung von Prognose und therapeutischem Ansprechen urologischer Malignome. *Aktuelle Urol* 2013;44(6):452-455
- Krönke J, Bullinger L, Teleanu V, Tschürtz F, Gaidzik VI, Kühn MW, Rücker FG, Holzmann K, Paschka P, Kapp-Schworer S, Späth D, Kindler T, Schittenhelm M, Krauter J, Ganser A, Göhring G, Schlegelberger B, Schlenk RF, Döhner H, Döhner K. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(1):100-108
- Kuendgen A, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis AA, Brandenburg NA, Backstrom J, Glasmacher A, Hasford J, Germing U, International Working Group on MDS with del(5q). Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia* 2013;27(5):1072-1079
- Lam P, Khan G, Striepecke R, Hui KM, Kasahara N, Peng KW, Guinn BA. The innovative evolution of cancer gene and cellular therapies. *Cancer Gene Ther* 2013;20(3):141-149
- Lammers SS, Ukena SN, Velaga S, Franzke A. Characterization of granulocyte colony stimulating factor for in vitro induction of regulatory T cells for cellular immune intervention in transplant medicine. *Exp Clin Transplant* 2013;11(2):169-175
- Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, Ganser A, Hsu HC, El-Ali A, Habr D, Martin N, Porter JB. Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study. *Haematologica* 2013;98(7):1045-1048
- Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013;19(5):691-697
- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, Ferrara F, Fazi P, Cicconi L, Di Bona E, Specchia G, Sica S, Divona M, Levis A, Fiedler W, Cerqui E, Breccia M, Fioritoni G, Salih HR, Cazzola M, Melillo L, Carella AM, Brandts CH, Morra E, von Lilienfeld-Toal M, Hertenstein B, Wattad M, Lübbert M, Hänel M, Schmitz N, Link H, Kropp MG, Rambaldi A, La Nasa G, Luppi M, Ciceri F, Finizio O, Venditti A, Fabbiano F, Döhner K, Sauer M, Ganser A, Amadori S, Mandelli F, Döhner H, Ehninger G, Schlenk RF, Platzbecker U, Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(2):111-121
- Low HZ, Reuter S, Topperwien M, Dankenbrink N, Peest D, Kabalak G, Striepecke R, Schmidt RE, Matthias T, Witte T. Association of the LILRA3 Deletion with B-NHL and Functional Characterization of the Immunostimulatory Molecule. *PLoS One* 2013;8(12):e81360
- Lukasz A, Beutel G, Kämpers P, Denecke A, Westhoff-Bleck M, Schieffer B, Bauersachs J, Kielstein JT, Tutarel O. Angiotensin-2 in adults with congenital heart disease and heart failure. *PLoS One* 2013;8(6):e66861
- Maschmeyer G, Heinz WJ, Hertenstein B, Horst HA, Requadt C, Wagner T, Cornely OA, Löffler J, Ruhnke M, IDEA study investigators. Immediate versus deferred empirical antifungal (IDEA) therapy in high-risk patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(5):679-689
- Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Groger D, Park TS, Emerenciano M, Pombo de Oliveira M, Renneville A, Villaresse P, Macintyre E, Cave H, Clappier E, Mass-Malo K, Zuna J, Trka J, De Braekeleer E, De Braekeleer M, Oh SH, Tsauro G, Fecina L, van der Velden VH, van Dongen JJ, Delabesse E, Binato R, Silva ML, Kustanovich A, Aleinikova O, Harris MH, Lund-Aho T, Juvonen V, Heidenreich O, Vormoor J, Choi WW, Jarosova M, Kolenova A, Bueno C, Menendez P, Wehner S, Eckert C, Talmant P, Tondeur S, Lippert E, Launay E, Henry C, Ballerini P, Lapillone H, Callanan MB, Cayuela JM, Herbaux C, Cazzaniga G, Kakadiya PM, Bohlander S, Ahlmann M, Choi JR, Gameiro P, Lee DS, Krauter J, Cornillet-Lefebvre P, Te Kronnie G, Schäfer BW, Kubetzko S, Alonso CN, zur Stadt U, Sutton R, Venn NC, Izraeli S, Trakhtenbrot L, Madsen HO, Archer P, Hancock J, Cerveira N, Teixeira MR, Lo Nigro L, Moricke A, Stanulla M, Schrappe M, Sedek L, Szczepanski T, Zwaan CM, Coenen EA, van den Heuvel-Eibrink MM, Strehl S, Dworzak M, Panzer-Grumayer R, Dingermaier T, Klingebiel T, Marschalek R. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013;27(11):2165-2176
- Morgan MA, Markus B, Hermkens M, Damm F, Reinhardt D, Zimmermann M, Thol F, Bunke T, Bogoeva D, Reuter CW, de Haas V, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM, Reinhardt K. NADH dehydrogenase subunit 4 variant sequences in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2013;161(6):891-895
- Müller-Tidow C, Bug G, Lübbert M, Krämer A, Krauter J, Valent P, Nachbaur D, Berdel WE, Ottmann OG, Fritsch H, Munzert G, Garin-Chesa P, Fleischer F, Taube T, Döhner H. A randomized, open-label, phase I/II trial to investigate the maximum tolerated dose of the Polo-like kinase inhibitor BI 2536 in elderly patients with refractory/relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2013;163(2):214-222
- Neumann A, Sarikouch S, Breymann T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Harald B, Ono M, Tudorache I, Haverich A, Beutel G. Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. *Tissue Eng Part A* 2014;20(5-6):1003-1011
- Platzbecker U, Al-Ali HK, Gattermann N, Haase D, Janzen V, Krauter J, Götze K, Schlenk R, Nolte F, Letsch A, Ottmann OG, Kündgen

- A, Lübbert M, Germing U, Wermke M, Reinhard H, Weiss C, Lieder K, Ehninger G, Leismann O, Giagounidis A. Phase 2 study of oral panobinostat (LBH589) with or without erythropoietin in heavily transfusion-dependent IPSS low or int-1 MDS patients. *Leukemia* 2014;28(3):696-698
- Port M, Böttcher M, Thol F, Trachte N, Wasem J, Ganser A, Pouryamount L, Neumann A. Individualisierte Medizin in der Diagnostik und prognostischen Einschätzung in der akuten myeloischen Leukämie mit normalem Karyotyp bei Erwachsenen unter 65 Jahren: Eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse zu FLT3-ITD. *Ethik Med* 2013;25(3):183-193
- Prinz I, Thamm K, Port M, Weissinger EM, Stadler M, Gabaev I, Jacobs R, Ganser A, Koenecke C. Donor Vdelta1+ gammadelta T cells expand after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and show reactivity against CMV-infected cells but not against progressing B-CLL. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(1):14-3619-2-14
- Rego EM, Kim HT, Ruiz-Arguelles GJ, Undurraga MS, Uriarte Mdel R, Jacomo RH, Gutierrez-Aguirre H, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Fagundes EM, Chauffaille Mde L, Chiatone CS, Martinez L, Meillon LA, Gomez-Almaguer D, Kwaan HC, Garcés-Eisele J, Gallagher R, Niemeyer CM, Schrier SL, Tallman M, Grimwade D, Ganser A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-Coco F, Löwenberg B, Sanz MA. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood* 2013;121(11):1935-1943
- Rickmann M, Macke L, Sundarasetty BS, Stamer K, Figueiredo C, Blasczyk R, Heuser M, Krauter J, Ganser A, Stripecke R. Monitoring dendritic cell and cytokine biomarkers during remission prior to relapse in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2013;92(8):1079-1090
- Rini BI, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, Michaelson MD, Liu G, Grünwald V, Ingrosso A, Tortorici MA, Bycott P, Kim S, Bloom J, Motzer RJ. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):107-114
- Rini BI, Melichar B, Ueda T, Grünwald V, Fishman MN, Arranz JA, Bair AH, Pithavala YK, Andrews GI, Pavlov D, Kim S, Jonasch E. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1233-1242
- Rizzieri D, Vey N, Thomas X, Huguet-Rigal F, Schlenk RF, Krauter J, Kindler T, Gjertsen BT, Blau IW, Jacobsen TF, Johansen M, Bergeland T, Gianella-Borradori A, Krug U. A phase II study of elacytarabine in combination with idarubicin and of hENT1 expression in patients with acute myeloid leukemia and persistent blasts after the first induction course. *Leuk Lymphoma* 2013;DOI: 10.3109/10428194.2013.867489
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W, Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203-1210
- Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A, EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121(3):537-545
- Schaab C, Oppermann FS, Klammer M, Pfeifer H, Tebbe A, Oellerich T, Krauter J, Levis M, Perl AE, Daub H, Steffen B, Godl K, Serve H. Global phosphoproteome analysis of human bone marrow reveals predictive phosphorylation markers for the treatment of acute myeloid leukemia with quizartinib. *Leukemia* 2014;28:716-719
- Scherr M, Elder A, Battmer K, Barzan D, Bomken S, Ricke-Hoch M, Schröder A, Venturini L, Blair HJ, Vormoor J, Ottmann O, Ganser A, Pich A, Hilfiker-Kleiner D, Heidenreich O, Eder M. Differential expression of miR-17~92 identifies BCL2 as a therapeutic target in BCR-ABL positive B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014;28(3):554-565
- Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, Krauter J, Ganser A, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Corbacioglu A, Göhring G, Kündgen A, Held G, Götze K, Vellenga E, Kuball J, Schanz U, Passweg J, Pabst T, Maertens J, Ossenkoppele GJ, Delwel R, Dohner H, Cornelissen JJ, Döhner K, Löwenberg B. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood* 2013;122(9):1576-1582
- Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, Socie G, Schwerdtfeger R, Kröger N, Ganser A, Niederwieser D, Polge E, Blau IW, Mohty M. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood* 2013;122(19):3359-3364
- Seidel C, Busch J, Weikert S, Steffens S, Bokemeyer C, Grünwald V. Tumour shrinkage measured with first treatment evaluation under VEGF-targeted therapy as prognostic marker in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Br J Cancer* 2013;109(12):2998-3004
- Shehadeh LA, Sharma S, Pessanha M, Wei JQ, Liu J, Yuan H, Rodrigues CO, Scherr M, Tsinoremas NF, Bishopric NH. MicroRNA-20a Constrains p300-Driven Myocardial Angiogenic Transcription by Direct Targeting of p300. *PLoS One* 2013;8(11):e79133
- Sukdolac C, Tischer S, Dieks D, Figueiredo C, Goudeva L, Heuft HG, Verboom M, Immenschuh S, Heim A, Borchers S, Mischak-Weissinger E, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(10):1480-1492
- Sundarasetty BS, Singh VK, Salguero G, Geffers R, Rickmann M, Macke L, Borchers S, Figueiredo C, Schambach A, Gullberg U, Provasi E, Bonini C, Ganser A, Woelfel T, Stripecke R. Lentivirus-

induced dendritic cells for immunization against high-risk WT1+ acute myeloid leukemia. *Hum Gene Ther* 2013;24(2):220-237

Thol F, Bollin R, Gehlhaar M, Walter C, Dugas M, Suchanek KJ, Kirchner A, Huang L, Chaturvedi A, Wichmann M, Wiehlmann L, Shahswar R, Damm F, Göhring G, Schlegelberger B, Schlenk R, Döhner K, Döhner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutations in the cohesin complex in acute myeloid leukemia: clinical and prognostic implications. *Blood* 2014;123(6):914-920

Thol F, Suchanek KJ, Koenecke C, Stadler M, Platzbecker U, Thiede C, Schroeder T, Kobbe G, Kade S, Löffeld P, Banihosseini S, Bug G, Ottmann O, Hofmann WK, Krauter J, Kröger N, Ganser A, Heuser M. SETBP1 mutation analysis in 944 patients with MDS and AML. *Leukemia* 2013;27(10):2072-2075

Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, Rea C, Knobe K, Viuff D. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2013;11(4):670-678

Trummer A, Werwitzke S, Wermes C, Ganser A, Birschmann I, Budde U, Tiede A. Addition of in-vitro generated endothelial microparticles to von-Willebrand plasma improves primary and secondary hemostasis. *Thromb Res* 2014;133(3):445-450

van den Eertwegh AJ, Karakiewicz P, Bavbek S, Rha SY, Bracarda S, Bahl A, Ou YC, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Grünwald V. Safety of everolimus by treatment duration in patients with advanced renal cell cancer in an expanded access program. *Urology* 2013;81(1):143-149

Vukadinovic-Nikolic Z, Andree B, Dorfman SE, Pflaum M, Horvath T, Lux M, Venturini L, Bär A, Kensah G, Lara AR, Tudorache I, Cebotari S, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Hilfiker A. Generation of Bioartificial Heart Tissue by Combining a Three-Dimensional Gel-Based Cardiac Construct with Decellularized Small Intestinal Submucosa. *Tissue Eng Part A* 2014;20(3-4):799-809

Weissinger EM, Metzger J, Döbelstein C, Wolff D, Schleuning M, Kuzmina Z, Greinix H, Dickinson AM, Mullen W, Kreipe H, Hamwi I, Morgan M, Krons A, Tchebotarenko I, Ihlenburg-Schwarz D, Dammann E, Collin M, Ehrlich S, Diedrich H, Stadler M, Eder M, Holler E, Mischak H, Krauter J, Ganser A. Proteomic peptide profiling for pre-emptive diagnosis of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013;DOI: 10.1038/leu.2013.210

Wiechno P, Somer BG, Mellado B, Chlosto PL, Cervera Grau JM, Castellano D, Reuter C, Stöckle M, Kamradt J, Pikiel J, Duran I, Wedel S, Callies S, Andre V, Hurt K, Brown J, Lahn M, Heinrich B. A Randomised Phase 2 Study Combining LY2181308 Sodium (Survivin Antisense Oligonucleotide) with First-line Docetaxel/Prednisone in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;65(3):516-520

Yang M, Büsche G, Ganser A, Li Z. Cytological characterization of murine bone marrow and spleen hematopoietic compartments for improved assessment of toxicity in preclinical gene marking models. *Ann Hematol* 2013;92(5):595-604

Yang M, Büsche G, Ganser A, Li Z. Morphology and quantitative composition of hematopoietic cells in murine bone marrow and spleen of healthy subjects. *Ann Hematol* 2013;92(5):587-594

Zauner F, Glück T, Salzberger B, Ehrenstein B, Beutel G, Robl F, Hanses F, Birnbaum D, Linde HJ, Audebert F. Are histopathological findings of diagnostic value in native valve endocarditis? *Infection* 2013;41(3):637-643

Übersichtsarbeiten

Beutel G, Kielstein JT, Ganser A. Thrombotische Mikroangiopathien. *Internist (Berl)* 2013;54(9):1070-1079

Borchers S, Ogonek J, Varanasi PR, Tischer S, Bremm M, Eiz-Vesper B, Koehl U, Weissinger EM. Multimer monitoring of CMV-specific T cells in research and in clinical applications. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78(3):201-212

Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Guertler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: (un)predictable risks and evolving threats. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(7):779-793

Eggers H, Kuczyk MA, Schrader AJ, Steffens S. Der Einfluss von Adipositas auf urologische Tumorerkrankungen. *Urologe A* 2013;52(9):1270-1275

Federici AB, Budde U, Castaman G, Rand JH, Tiede A. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(2):191-201

Gillenberg AK, Länger F, Brunnemer U, Grünwald V, Krettek C, Gösling T. Stellenwert der sonographisch kontrollierten perkutanen Stanziopsie in der Diagnostik von Weichgewebstumoren. *Orthopäde* 2013;42(11):941-947

Gruenwald V, Ivanyi P. Chemotherapy of the Recurrent/Metastatic (R/M) Squamous Head and Neck Cancer (SCCHN) - Past, Present and Future -. *Treatment Strategies - Oncology* 2013;2(4):1-6

Grünwald V, Merseburger AS. The progression free survival-plateau with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors - Is there more to come? *Eur J Cancer* 2013;49(11):2504-2511

Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, Hörsch D, Lüftner D, Janni W, Geberth M, Weber MM. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie* 2013;36(5):295-302

Kortüm M, Einsele H, Driessen C, Gunsilius E, Ludwig H, Kröger N, Kropff M, Liebisch P, Naumann R, Peest D, Taverna C, Wörmann B, Goldschmidt H. *Multiples Myelom*. 2013;

Mueller-Loebnitz C, Ostermann H, Franzke A, Loeffler J, Uharek L, Topp M, Einsele H. Immunological aspects of Candida and Aspergillus systemic fungal infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2013;2013:102934

Peest D, Ganser A, Einsele H. Therapie des multiplen Myeloms: Was ist gesichert? *Internist (Berl)* 2013;54(12):1434-1442

Stenner-Liewen F, Grünwald V, Greil R, Porta C. The clinical potential of temsirolimus in second or later lines of treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(9):1021-1033

Weikert S, Grünwald V. Reply from authors re: Camillo Porta, Chiara Paglino. Experience gathered from retrospective series on renal cell carcinoma is useful, but now it is time for a global claim for academically driven prospective studies. *Eur Urol* 2013;64:71-2: are retrospective data of any value to the specialist treating renal cell carcinoma? *Eur Urol* 2013;64(1):72-73

Buchbeiträge, Monografien

Kortüm M, Einsele H, Driessen C, Gunsilius E, Ludwig H, Kröger N, Kropff M, Liebisch P, Naumann R, Peest D, Taverna C, Wörmann B, Goldschmidt H. *Multiples Myelom*. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2013. (onkopedia Leitlinien)

Munker UD, Wolff D, Stadler M, Dietrich-Ntoukas T, Angstwurm K, Sun A, Nair B, Lazarus HM, Atkinson K. Organ-related and miscellaneous complications. In: Munker R, Hildebrandt GC, Lazarus HM, Atkinson K *The BMT data book: including cellular therapy*. 3rd. Ed. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2013. S. 348-410

Abstracts

2013 wurden 124 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Damm, Frederik (PD Dr. med.): Identifizierung und Charakterisierung prognostischer Risikofaktoren der akuten myeloischen Leukämie.

Könecke, Christian (PD Dr. med.): Optimierung der Behandlungsstrategien nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation: experimentelle und klinische Untersuchungen.

Thol, Felicitas Rebecca (PD Dr. med.): Bedeutung von molekulargenetischen Veränderungen bei myeloischen Neoplasien für Diagnostik und Therapieplanung.

Promotionen

Biester, Laura (Dr. med.): Zirkulierende Endothelzellen beim Bronchial-Carcinom: eine Evaluation externer Einflussfaktoren.

Böhm, Oksana (Dr. med.): Zirkulierende Endothelzellen vor und nach Extrakorporaler Photopherese bei Graft-versus-Host-Erkrankung und Bronchiolitis obliterans Syndrom.

Lee, Chun-Wei (PhD M.Sc. Virology): Functional analyses of Foxp3+ regulatory T cells and microRNA-181a in experimental graft-versus-host disease.

Oberacker, Tina Annette (Dr. med.): Einfluss der Expressionshöhe von Mixed Lineage Leukemia 5 auf die Prognose von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie im Erwachsenenalter.

Sharma, Amit (PhD M.Sc. Biotechnology): Genetic and pharmacologic strategies to overcome differentiation block in acute

myeloid leukemia.

Sundarasetty, Bala Sai (PhD M.Sc.): Acute Myeloid Leukemia (AML) immunotherapy with genetically programmed dendritic cells.

Yun, Haiyang (PhD): Genetic and epigenetic players in acute myeloid leukemia.

Wissenschaftspreise

Heuser, Michael (PD Dr.): Johann-Georg-Zimmermann-Preis.

Oberacker, Tina (Dr.): Dissertationspreis Tumorforschung der Tumorstiftung, MHH.

Vollack, Nadine: Abstract Achievement Award der American Society of Hematology (ASH).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ganser, Arnold (Prof. Dr.): Direktor des Zentrums Innere Medizin (seit 4/2009) und des Tumorzentrums der MHH (erneut seit 08/2013). Mitglied des Vorstandes des Zentrums Innere Medizin der MHH. Mitglied der Sektion II der MHH. Mitglied des Management Boards des IFB-Tx der MHH. Stellvertretender Sprecher des Sonderforschungsbereichs 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“. Vorstandsmitglied des Deutsche Transplantationskohorte e.V. im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung des BMBF. Mitglied des Nomination Committee der American Society of Hematology. Chairman des Consortium Acute Leukemia der American Society of Hematology. Mitglied des Vorstandes des BMBF-Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien. Sprecher der German MDS Study Group. Chairman der AMLSG (German-Austrian AML Study Group). Mitglied des Früherkennungsausschusses der Deutschen Krebshilfe. Mitglied der Transfusionskommission der Bundesärztekammer. Vertrauensdozent der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Vertrauensdozent des Katholischen Akademischen Ausländer-Dienstes (KAAD). Editor-in-Chief der *Annals of Hematology*, Mitglied des Editorial Board weiterer Zeitschriften. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fördergesellschaften: DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, Fresenius-Stiftung, Carreras-Stiftung und GFI.

Beutel, Gernot (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) -Sektionsvorsitz der "Sektion Hämato-Onkologische Intensivmedizin" der DGIIN. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) - Gründungsmitglied des "Arbeitskreises Hämato-Onkologische Intensivmedizin" der DGHO. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*, *Nephrology Dialysis Transplantation*, *Critical Care*.

Dobbelstein, Christiane (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Acute Leukemia Working Party (ALWP) der European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Working Committee for Immunobiology des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.

Eder, Matthias (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende

Förderinstitutionen: DFG, José-Carreras-Stiftung. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Molecular Cancer*, *Cancerogenesis*, *Molecular Therapy*, *PlosOne*.

Franzke, Anke (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Blood*, *Annals of Hematology*, *European Journal of Immunology*.

Grünwald, Viktor (PD Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Erweitertes Präsidium bei der Central European Society for Anticancer Drug Research (CESAR) (Stellv. Sprecher Phase III). Vorstand bei der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Wissenschaftlicher Beirat RCC: Das Lebenshaus, Patientenorganisation. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom - AG Leiter Systemtherapie. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Interdisziplinäre Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumore (Mitglied) Nierenzellkarzinom (Mitglied) Weichteilsarkome (Mitglied) Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO): Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumore (Mitglied) Nierenzellkarzinom (Mitglied) Weichteilsarkome (Sprecher European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Arbeitsgruppen: Head & Neck-Carcinomas (Mitglied), Genitourinary Cancers (Mitglied), Soft tissue and bone sarcoma (Mitglied) Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *World Journal Urology* (Subeditor RCC Topic Issue), *Onkologie*, *Journal Clinical Oncology*, *Molecular Cancer Therapeutics*, *Immunotargets and Therapy*, *Expert Review*, *European Journal Cancer*, *Clinical Genitourinary Cancers*, *Clinical Cancer Research*, *BMC Cancer*, *British Journal Cancer*, *Annals Oncology*.

Heuser, Michael (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutsche José-Carreras-Leukämie Stiftung e.V., Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Leukaemia and Lymphoma Research*, UK, Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Blood*, *PNAS*, *Annals of Hematology*, *Leukemia and Lymphoma*, *PLOS One*.

Könecke, Christian (PD Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) - Chronic Malignancies Working Party. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*

Peest, Dietrich (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*.

Port, Matthias (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*, *Health Physics*.

Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Nucleic Acids Research*, *Blood*.

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe, Fund for Scientific Research (Belgium), *Life Sciences and Health*, *Translational Adult Stem Cell Research* (Netherlands), *Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)*, *Life Sciences and Health*, *Impuls programme for public-private partnership* (Netherlands). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Human Gene Therapy*, *Vaccine*, *Molecular Therapy*.

Stadler, Michael (Dr. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*.

Thol, Felicitas (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: IMF-Innovative der Universität Münster. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Leukemia*, *Genes, Chromosomes and Cancer*, *Annals of Hematology*.

Tiede, Andreas (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Sekretär und Mitglied des Vorstands der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Ärztlicher Beirat der Deutschen Hämophiliegesellschaft. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Blood*, *Haemophilia*, *Annals of Hematology*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.

Trummer, Arne (Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *PLOS One*, *Annals of Hematology*, *British Journal of Cancer*.

Institut Experimentelle Hämatologie

- **Direktor: Prof. Dr. Christopher Baum** (bis 31.03.2013)
- **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Axel Schambach** (ab 01.04.2013)
 Tel.: 0511/532-5170 • E-Mail: schambach.axel@mh-hannover.de; baum.christopher@mh-hannover.de
 - www.mh-hannover.de/exphaema.html
 - Keywords: gene therapy, stem cells, reprogramming, hematology

Forschungsprofil

Das im April 2006 gegründete Institut für Experimentelle Hämatologie positioniert sich in Ergänzung der klinisch-hämatologischen und experimentellen 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 des Instituts in der Entwicklung optimierter Strategien zur Genmodifikation von blutbildenden Stammzellen, myeloiden Zellen und Lymphozyten und der präklinischen Evaluierung der therapeutischen Effizienz und biologischen Sicherheit genetisch modifizierter Zellen. Die Stammzell-Reprogrammierung in sog. induzierte pluripotente Stammzellen ist in den letzten Jahren als weiteres wichtiges Forschungsfeld hinzugekommen. Wir untersuchen die Grundlagen der Interaktion von Genvektoren, ihren Zielzellen und systemischen Faktoren. Zudem entwickeln wir neuartige Ansätze zum therapeutischen Gentergating mittels Designer-Nukleasen und homologer Rekombination oder persistierender episomaler Vektorsysteme. Die vom Institut erarbeiteten experimentellen Plattformen werden an der MHH sowie national und international von ausgewiesenen Partnern für die Grundlagenforschung und Entwicklung neuer Therapieansätze bei angeborenen und erworbenen Erkrankungen genutzt. 2009 haben Prof. Dr. Toni Cathomen (vormals Charité Berlin, ab 07/2012 Institutsleiter, Uniklinik Freiburg) als W2 Professor für die genetische Modifikation somatischer Zellen (Schwerpunkte Designer-Nukleasen und homologe Rekombination) sowie Prof. Dr. Jürgen Bode als Honorarprofessor (Schwerpunkte replizierende Episomen und Rekombinase-vermittelter Kassettenaustausch) das Institut verstärkt. Weitere Arbeitsgruppenleiter sind Dr. Dr. Ute Modlich (Stammzellregeneration durch Wiederherstellung der Thrombopoietin-Signalfades; präklinische Modelle der Insertionsmutagenese in der Genterapie; ab 06/2013 Professur, Paul Ehrlich Institut Langen), Prof. Dr. Zhixiong Li (Mechanismen der Leukämogenese durch Tyrosinkinasen), Dr. Johann Meyer (Signalbiologie; Kontrolle des Zellschicksals über künstliche Rezeptoren), Dr. Bernhard Schiedlmeier (Blutstammzellexpansion unter Einfluss des Transkriptionsfaktors HOXB4 und verwandter Signalwege), Prof. Dr. Thomas Moritz (Genterapie von angeborenen Erkrankungen, Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen in Blutzellen) und Prof. Dr. Dr. Axel Schambach (retrovirale Vektorbiologie; Genvektorentwicklung zur Korrektur monogenetischer und erworbener Erkrankungen; Stammzellreprogrammierung). Bis zum 31.03.2013 hatte Prof. Dr. Christopher Baum die Leitung des Instituts inne. Seit seiner Bestellung zum Präsidenten der MHH leitet Prof. Dr. Dr. Axel Schambach, der kürzlich den Ruf auf eine W3 Professur an der MHH angenommen hat, das Institut kommissarisch.

Forschungsprojekte

Ein neues, sicheres Vektorsystem für die somatische Genterapie von Erkrankungen des Blut- und Immunsystems

Die Genterapie hat im letzten Jahrzehnt in einigen, wegweisenden klinischen Studien ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt. So konnten beispielsweise Patienten mit schweren Immundefekten, wie z.B. die schwere kombinierte

Immundefizienz SCID und die chronische Granulomatose, in Ermangelung eines passenden Knochenmarkspenders mit körpereigenen, genetisch korrigierten blutbildenden Stammzellen vielversprechend behandelt werden. In vielen Fällen zeigte sich eine komplette Rückbildung des Immundefekts, die behandelten Kinder und jungen Erwachsenen konnten wieder funktionelle Abwehrzellen ausformen und sich gegenüber Infektionen mit exogenen Pathogenen, wie Bakterien und Pilzen, erwehren.

Verringerung des Risikos der retroviralen Insertionsmutagenese bei der Gentherapie: Fortschritte in der Vektorarchitektur und im Integrationsverhalten von retroviralen Vektoren

Allerdings wurden in beiden oben genannten Studien auch schwere Nebenwirkungen beobachtet. Diese waren auf die Integration der Genföhre, des Vektors, in das Wirtszellgenom zurückzuführen, was eine sogenannte „Insertionsmutagenese“ zur Folge hatte. Dabei kommt es durch die semi-zufällige Vektor-Integration zu einer Fehlregulation von benachbarten Genen, im Fall der beschriebenen Gentherapiestudien zur Hochregulation der Proto-Onkogene LMO2 und EVI1. Hierdurch kam es zu einer klonalen Proliferation von unreifen Blutzellen, was schließlich in einer akuten lymphatischen Leukämie bzw. einem prämyelodysplastischen Syndrom einmündete. Auch in einer aktuellen klinischen Gentherapie-Studie zum Wiskott-Aldrich-Syndrom zeigten sich entsprechende Nebenwirkungen, bedingt durch die insertionelle Hochregulation der Proto-Onkogene LMO2 und EVI1.

Mechanistische Analysen haben als Ursache der Insertionsmutagenese die Insertionspräferenz des zugrundeliegenden Retrovirus und die Architektur des Vektors identifiziert. So integrieren gammaretrovirale (auf dem Murinen Leukämievirus-basierende) Vektoren bevorzugt in den Promotor-/Enhancer-Regionen, während lentivirale (auf dem Humanen Immundefizienzvirus-basierende) Vektoren verstärkt in transkriptionelle Einheiten und die Gene selbst integrieren. Wie unser Institut in präklinischen Biosicherheitsassays zeigen konnte, ist insbesondere das erstgenannte gammaretrovirale Integrationspektrum mit der Präferenz von Promotor-/Enhancer-Regionen mit einem größeren Risiko der Insertionsmutagenese vergesellschaftet. Neuere Arbeiten am Institut für Virologie der MHH (Prof. Schulz) konnten in Kollaboration mit unserem Institut zeigen, dass bestimmte an die retrovirale Integrase bindende, zelluläre „Tethering“-Faktoren (die BET-Proteine) für dieses spezielle Integrationsmuster von MLV mitverantwortlich sind. Für HIV ist ein mechanistisch-ähnlich wirkender „Tethering“-Faktor (Lens Epithelium Derived Growth Factor) vor einigen Jahren identifiziert worden.

Die prototypische gammaretrovirale Vektorarchitektur mit ihren flankierenden, Promotor-/Enhancer-tragenden LTR- (Long Terminal Repeat) Regionen hat ebenfalls, insbesondere bei hohen Vektor-Kopienzahlen pro Zelle, zum erhöhten Risiko der insertionellen Hochregulation benachbarter Gene beigetragen. Eine Rekonfiguration der Vektorarchitektur mittels Inaktivierung der Promotor-/Enhancerregionen in den LTRs (sog. SIN Vektoren) und die Verwendung eines schwächeren, zellulären Promotors als sog. interner Promotor konnten, wie in unseren Arbeiten gezeigt, das Risiko der Insertionsmutagenese deutlich senken. Basierend auf diesen Erkenntnissen haben wir einen gammaretroviralen SIN-Vektor zur Korrektur von SCID entwickelt, welcher inzwischen erfolgreich in einer multizentrischen Studie in Boston, Paris, London, Los Angeles und Cincinnati verwendet wird und den Immundefekt effizient korrigieren konnte. Erfreulicherweise wurden hier noch keine Nebenwirkungen beobachtet.

Ein alpharetrovirales Vektorsystem mit nahezu neutralem Integrationspektrum

Ein Vergleich verschiedener retroviraler Gattungen hat ergeben, dass es Retroviren gibt, die ein nahezu neutrales Integrationsverhalten und so keine Präferenz für Promotor-/Enhancer-Regionen sowie Gene aufweisen. Dazu gehört das Rous Sarkomvirus (RSV), ein Alpharetrovirus, welches 1911 von Peyton Rous in Hühnern identifiziert wurde. Obgleich Wildtyp-RSV als nicht replikationskompetent in humanen Zellen galt, haben wir versucht, aus diesem evolutionär optimierten Virus ein vielversprechendes SIN Vektorsystem zu erstellen.

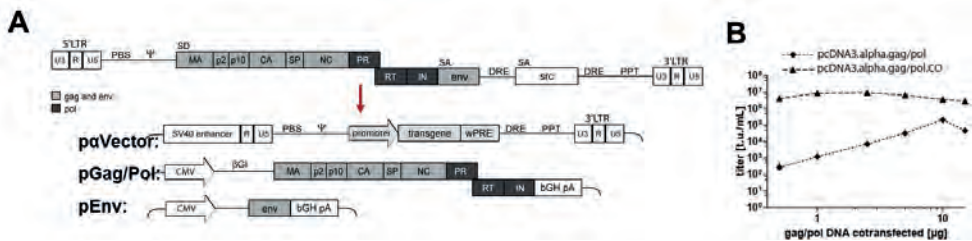


Abb. 1: Vom RSV Virus zum effizienten synthetischen 3-Plasmid Vektorsystem. (A) Oben dargestellt ist die Wildtyp Konfiguration des RSV Virus. Unten die Rekonstruktion in einem „Split-Packaging Design“, welches für die Vektorherstellung verwendet wird. Das neue alpharetrovirale Vektorsystem hat eine SIN-Architektur. Eine Überlappung von Vektor und Strukturproteinen (Gag/Pol) sowie Hüllproteinen (Env) wurde ebenso wie kryptische Spleissignale ausgeschlossen. Da nur der Vektor transferiert wird, werden in der Zielzelle keine Virusproteine gebildet. (B) Eine Kodonoptimierung (Optimierung der tRNA Nutzung hin zu von Homo sapiens favorisierten Codons) der kodierenden Regionen für die Strukturproteine (gag/pol) führte zu einer bis zu 10.000fachen Steigerung des viralen Titers.

Durch das in Abb. 1 dargestellte SIN Vektorsystem und die Codon-optimierten gag/pol Sequenzen konnten wir alpharetrovirale Vektoren mit hohem Titer erstellen. Wie für andere klinisch verwendete Vektorsysteme auch, können wir alpharetrovirale Vektoren in humanen 293(T) Zellen produzieren, so dass ein entsprechendes GMP-konformes „Upscaling“ möglich ist. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass sich alpharetrovirale Vektoren mit zahlreichen verschiedenen Hüllproteinen (z.B. das Glykoprotein vom Vesikulären Stomatitisvirus, das von einem felines Virus abgeleitete RD114 und Masernvirus-Hüllproteine) pseudotypisieren lassen, so dass eine effiziente Transduktion und optional sogar die zielgerichtete Transduktion von ausgewählte Primärzellen möglich ist.

Für spätere klinische Applikationen zur Gen- und Zelltherapie war es wichtig, im Rahmen einer autologen Knochenmarktransplantation die effiziente Transduktion von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen nachzuweisen. Ausgehend von einer genetisch korrigierten hämatopoetischen Stammzelle bildet sich nachfolgend das komplette Blut- und Immunsystem aus. In einem Schlüsselexperiment haben wir hämatopoetische Stammzellen der Maus mit baugleichen alpharetro- (alpha), gammaretro- (gamma) und lentiviralen (lenti) Vektoren transduziert und den Gehalt an grünen, EGFP (enhanced green fluorescent protein) –positiven Zellen in den wichtigsten Subpopulationen des Blutes bestimmt (Abb. 2; CD11b+ myeloide Zellen, CD19+ B Zellen, CD3+ T Zellen). Zusammenfassend konnte eine gleichbleibende EGFP Markierung für alle Vektorsysteme in allen 3 Linien nachgewiesen werden. Dieses deutet auf eine effiziente genetische Korrektur von hämatopoetischen Stammzellen hin. Diesen Punkt haben wir in einer sekundären Transplantation von genetisch korrigierten Stammzellen weiter untermauert.

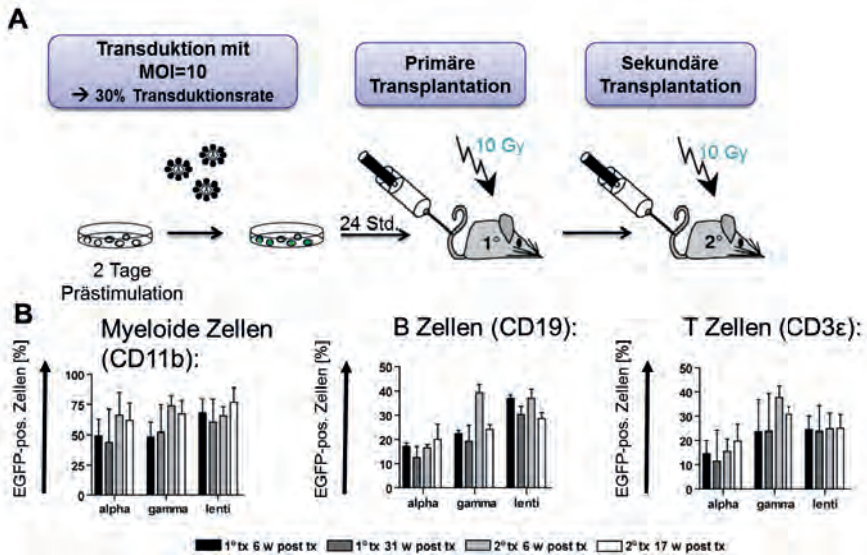


Abb. 2: Alpharetrovirale Transduktion von hämatopoetischen Stammzellen im seriellen Knochenmarkstransplantationsmodell. (A) Übersicht über die Transduktion von hämatopoetischen Stammzellen (grün) und nachfolgende Transplantation in letal bestrahlte Empfängermäuse (10 Gy). Die hämatopoetischen Stammzellen wurden 2 Tage in Gegenwart von serum-freiem Medium und Zytokinen vorstimuliert und nachfolgend mit einem alpharetroviralen, EGFP-exprimierenden SIN Vektor transduziert (Transduktionsrate etwa 30%, angelegte Multiplicity of Infection von 10). Im Anschluss wurde mit den hämatopoetischen Stammzellen der Empfängermäuse der ersten Transplantation eine sekundäre Transplantation in weitere Empfängertiere durchgeführt, um das Langzeitanwachsen der transduzierten hämatopoetischen Stammzellen zu dokumentieren. (B) Die Prozentzahl der EGFP-positiven Zellen in den verschiedenen Linien des Blutes ist aufgetragen. Die verschiedenen Balken indizieren die verschiedenen benutzten Vektorsysteme (alpharetrovirale, gammaretrovirale und lentivirale Vektoren), gemessen während des 1. Transplantations (tx) zu den Zeitpunkten 6 und 31 Wochen (w) und während der 2. Transplantation 6 und 17 Wochen nach Transplantationsbeginn.

Neben der Effizienzbetrachtung war es besonders wichtig, auch eine verbesserte Biosicherheit und reduzierte Genotoxizität der alpharetroviralen SIN Vektoren nachzuweisen. Hierzu haben wir baugleiche alpharetrovirale, gammaretrovirale und lentivirale SIN Vektoren mit einem starken viralen Promotor verglichen. In einem von unserem Institut entwickelten IVIM (In Vitro Immortalization Assay, Modlich et al. 2006) Assay konnten wir eine deutlich geringere Replattierungsrate von transduzierten Mauszellen nachweisen (Abb. 3). Hierbei hat der alpharetrovirale Vektor eine geringere Frequenz an Transformationsereignissen als schon klinisch verwendete gammaretro- und lentivirale Vektoren gezeigt. Insgesamt wies dies auf ein niedrigeres Risiko zur zellulären Transformation von murinen Blutvorläuferzellen hin, gepaart mit einer niedrigeren Fitness von auftretenden transformierten Klonen.

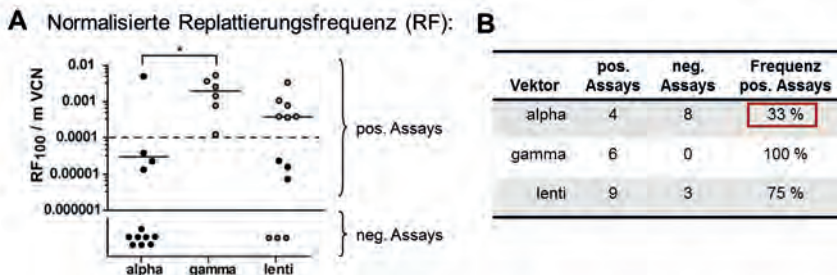


Abb. 3: Alpharetrovirale Vektoren haben ein geringeres Risiko zur insertionellen Transformation von Zellen des Blutsystems. (A) Um das Risiko der insertionellen Transformation zu untersuchen, haben wir mittels des IVIM (In Vitro Immortalization Assay, Modlich et al. 2006) die Replattierungsrate, normalisiert auf die Viruskopienanzahl (VCN), von baugleichen alpharetro-, gammaretro- und lentiviralen Vektoren verglichen. (B) Darstellung der positiven und negativen Assays im Vergleich der verschiedenen Vektorsysteme.

Als wichtigen nächsten Schritt haben wir die Wirksamkeit der alpharetroviralen Vektoren in humanen Zellpopulationen gezeigt, die routinemässig klinisch für Transplantationszwecke verwendet werden (Abb. 3). Zunächst haben wir humane CD34-positive Zellen transduziert, welche als hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen für Stammzelltransplantationen genutzt werden. Abb. 3B zeigt eine sehr effiziente Transduktion schon unter Verwendung niedriger Vektordosen. Desweiteren haben wir gute Transduktionsraten in humanen T Lymphozyten erzielt.

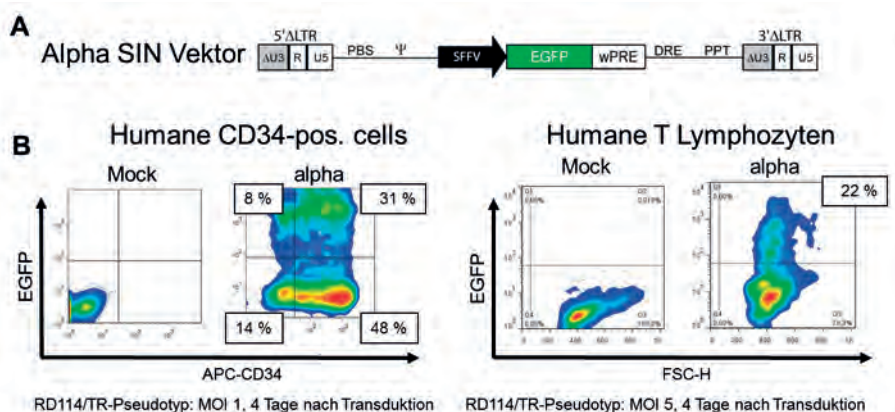


Abb. 4: Transduktion klinisch verwendeter Zelltypen mit Transplantationsrelevanz. (A) Schema des verwendeten alpharetroviralen SIN Vektors. Dieser enthält eine SFFV (Spleen Focus Forming Virus) U3-getriebene EGFP Expressionskassette. (B) Humane CD34+ Vorläuferzellen und T- Zellen wurden mit dem angegebenen Vektor transduziert. Die EGFP-positiven Zellen finden sich in den oberen Quadranten.

Zusammenfassung und Perspektive

Alpharetrovirale Vektoren stellen eine interessante, neue Alternative für die genetische Modifikation von Stammzellen und reifen Effektorzellen dar. Schon mit niedriger Virusdosis konnten wir effizient humane und murine Zellen des hämatopoetischen Systems transduzieren. Gepaart mit der möglicherweise reduzierten Genotoxizität stellen alpharetrovirale Vektoren vielversprechende Gentransfervehikel zur genetischen Modifikation von transplantierbaren Zellen dar. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass es möglich sein wird, stabile Verpackungszellen für die alpharetrovirale Vektorproduktion zu etablieren. Perspektivisch ergeben sich dadurch zahlreiche Applikationsformen für translationale Anwendungen von genetisch modifizierten blutbildenden Stammzellen (z.B. zur Gen- und Zelltherapie) und T Lymphozyten (z.B. Chimäre Antigenrezeptoren und Graft vs. Host Disease Prophylaxe) an der MHH innerhalb von REBIRTH, dem IFB-Tx und dem SFB738.

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Sürth, Julia (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH, BMBF, DAAD

Weitere Forschungsprojekte

Zellprogrammierung und kontrollierte Differenzierung durch gezielte Genmodifikation

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Internationales Konsortium; Förderung: BMBF (ReGene)

Regenerative Gene Therapy

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Zellulare Reprogrammierungsplattform für vererbte Immundefekte

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Internationales Konsortium - Pädiatrisches Immundefizienz-Netzwerk; Förderung: BMBF (PidNet)

Alpharetrovirales Verpackungssystem

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: Rentschler Biotech

Neue Methoden der Gentherapie für angeborene und erworbene Erkrankungen

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Duanqing Pei (Prof. Dr.); Kooperationspartner: deutsch-chinesische Juniorforschergruppen; Förderung: DAAD und BMBF

Zellbasierte Verfahren für seltene Lungenerkrankungen Carpod 2. Subprojekt 1: "Alpha1-Antitrypsin-Defizienz"

■ Projektleitung: Bals, Robert (Prof. Dr. med.), Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Cantz, Tobias (PD Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: BMBF (CARPuD 2)

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epi-retroviraler Transduktion

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Bode Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738, C4; Förderung: DFG (SFB 738)

Herstellung von therapeutischen Stammzelltransplantaten durch gezielte Genmodifikation

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738, C9; Förderung: DFG (SFB 738)

Enhanced and Synthetic Cells for Regeneration

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

iPSC based Hematopoietic Regeneration

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

iPSCs for Disease Modelling, Drug Screening and Cell Therapy

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. med.), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Cantz, Tobias (PD Dr. med.), Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Bedeutung der Aktivierung multipler Rezeptor-Proteintyrosinkinasen für die Leukämogenese

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. 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 (Prof. Dr. med.), Kustikova, Olga (PhD); Förderung: DFG- Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Synergismus genetischer und epigenetischer Dysregulation als Mechanismus in der Leukämogenese

■ Projektleitung: Rudolf, Cornelia (Dr. rer. nat.), Modlich, Ute (Prof. Dr. med. vet.); 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. med.), Modlich, Ute (Prof. Dr. med. vet.); Förderung: DFG- Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Integrated Project: Persisting transgenesis (Acronym: PERSIST)

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

Cell-based Therapies for Treatment of Primary ImmunoDeficiency (CELL-PID)

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

mTOR-Abhängigkeit und mTOR-Inhibitorresistenz bei akuten Leukämien

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: José Carreras Stiftung (Stipendium Adrian Schwarzer)

Development of HSC gene therapy for the treatment of HAX1-deficient severe congenital neutropenia

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: BMBF IFB-Tx

Erfassung AML-assoziiertes Leukämieantigens für den gerichteten adoptiven Transfer von T-Vorläuferzellen nach allogener Blutstammzelltransplantation

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Heuser, Michael (PD Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: BMBF IFB-Tx

Intratracheale Transplantation gentherapeutisch korrigierter Monozyten als innovativer Therapieansatz bei der pulmonalen Alveolarproteinose

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Cytidin-Deaminase als Selektionsmarker im Rahmen hämatologischer Erkrankungen

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Verbesserte Transgenexpression in pluripotenten Stammzellen und aus ihnen abgeleiteten Geweben durch den Einsatz von Ubiquitous Chromatin Opening Elements (UCOE)

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

ANRS HIV-GT: Entwicklung eines Protokolls für die Gentherapie HIV-positiver Patienten mit hämatologischen Malignomen

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: ANRS - French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

"RAG 1" Gene-corrected stem cells for curative treatment of SCID

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: ZonMw - Netherlands Organisation for Health Research and Development

Combining ex vivo gene therapy with stem cell transplantation for junctional epidermolysis

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: Debra International, Austria

e-Rare: Splicing Therapies for Dystrophic Epidermolysis Bullosa, kurz "SpliceEB"

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: EU

RNA-programmierbare Cas9 Technologie für gezielte gentechnische Ansätze in den Bereichen regenerative Medizin und Infektionskrankheiten

■ Projektleitung: Charpentier, Emmanuelle (Prof. PhD), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: HZI Braunschweig, Humboldt Professur

Preclinical genotoxicity assessment of lentiviral vectors

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Rothe, Michael (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: Leidos Biomedical Research, Inc., USA

Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells for cell and gene therapeutic applications using Resveratrol

■ Projektleitung: Heinz, Niels (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

Hematopoietic Gene Therapy of CSF2RA-Deficient Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) utilizing patient-specific induced pluripotent stem cells (iPSCs)

■ Projektleitung: Lachman, Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

MicroRNAs modulating hematopoietic differentiation from pluripotent stem cells

■ Projektleitung: Pfaff, Nils (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

Hämatopoetische Differenzierung pluripotenter humaner iPS- und ES-Zellen zu terminal differenzierten myeloischen Zellen

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.)

Risikoanalyse von gentherapeutischen Vektoren mittels eines in vitro Assays

■ Projektleitung: Rothe, Michael (Dr. rer. nat.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Entwicklung alpharetroviraler Vektoren für die T-Zell-basierte Immuntherapie

■ Projektleitung: Sürth, Julia (Dr. rer. nat.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Charakterisierung des durch retrovirale Partikel vermittelten Transfers von Membranproteinen (REMPT)

■ Projektleitung: Galla, Melanie (Dr. rer. nat.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.)

Quantifizierung des dosisabhängigen transformierenden Potentials von Onkogenen

■ Projektleitung: Morgan, Michael (PD Dr. rer. nat.), Kustikova, Olga (PhD)

Originalpublikationen

Ackermann M, Lachmann N, Hartung S, Eggenschwiler R, Pfaff N, Happle C, Mucci A, Göhring G, Niemann H, Hansen G, Schambach A, Cantz T, Zweigerdt R, Moritz T. Promoter and lineage independent anti-silencing activity of the A2 ubiquitous chromatin opening element for optimized human pluripotent stem cell-based gene therapy. *Biomaterials* 2014;35(5):1531-1542

Brugman MH, Suerth JD, Rothe M, Suerbaum S, Schambach A, Modlich U, Kustikova O, Baum C. Evaluating a Ligation-Mediated PCR and Pyrosequencing Method for the Detection of Clonal Contribution in Polyclonal Retrovirally Transduced Samples. *Hum Gene Ther Methods* 2013;24(2):68-79

Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Yun H, Görlich K, Wichmann M, Schwarzer A, Preller M, Thol F, Meyer J, Haemmerle R, Struys EA, Jansen EE, Modlich U, Li Z, Sly LM, Geffers R, Lindner R, Manstein DJ, Lehmann U, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutant IDH1 promotes leukemogenesis in vivo and can be specifically targeted in human AML. *Blood* 2013;122(16):2877-2887

Eggenschwiler R, Loya K, Wu G, Sharma AD, Sgodda M, Zychlinski D, Herr C, Steinemann D, Teckman J, Bals R, Ott M, Schambach A,

Schöler HR, Cantz T. Sustained Knockdown of a Disease-Causing Gene in Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Using Lentiviral Vector-Based Gene Therapy. *Stem Cells Transl Med* 2013;2(9):641-654

Gross B, Sgodda M, Rasche M, Schambach A, Göhring G, Schlegelberger B, Greber B, Linden T, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Improved generation of patient-specific induced pluripotent stem cells using a chemically-defined and matrigel-based approach. *Curr Mol Med* 2013;13(5):765-776

Gupta K, Kuznetsova I, Klimenkova O, Klimiankou M, Meyer J, Moore MA, Zeidler C, Welte K, Skokowa J. Bortezomib induces granulocytic differentiation of CD34+ cells from congenital neutropenia patients by reversing hyperactivate-STAT5a-dependent downregulation of LEF-1. *Blood* 2014;DOI: 10.1182/blood-2012-09-456889

Gupta SS, Maetzig T, Maertens GN, Sharif A, Rothe M, Weidner-Glunde M, Galla M, Schambach A, Cherepanov P, Schulz TF. Bromo- and extraterminal domain chromatin regulators serve as cofactors for murine leukemia virus integration. *J Virol* 2013;87(23):12721-12736

- Gürlevik E, Fleischmann-Mundt B, Armbrecht N, Longerich T, Woller N, Kloos A, Hoffmann D, Schambach A, Wirth TC, Manns MP, Zender L, Kubicka S, Kühnel F. Adjuvant gemcitabine therapy improves survival in a locally induced, R0-resectable model of metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2013;58(3):1031-1041
- Hauber I, Hofmann-Sieber H, Chemnitz J, Dubrau D, Chusainow J, Stucka R, Hartjen P, Schambach A, Ziegler P, Hackmann K, Schrock E, Schumacher U, Lindner C, Grundhoff A, Baum C, Manz MG, Buchholz F, Hauber J. Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific tre-recombinase in humanized mice. *PLoS Pathog* 2013;9(9):e1003587
- Heinz N, Hennig K, Loew R. Graded or threshold response of the tet-controlled gene expression: all depends on the concentration of the transactivator. *BMC Biotechnol* 2013;13:5-6750-13-5
- Kotlarz D, Zietara N, Uzel G, Weidemann T, Braun CJ, Diestelhorst J, Krawitz PM, Robinson PN, Hecht J, Puchalka J, Gertz EM, Schäffer AA, Lawrence MG, Kardava L, Pfeifer D, Baumann U, Pfister ED, Hanson EP, Schambach A, Jacobs R, Kreipe H, Moir S, Milner JD, Schwillke P, Mundlos S, Klein C. Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome. *J Exp Med* 2013;210(3):433-443
- Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M, Svinkina T, Heckl D, Comer E, Li X, Ciarlo C, Hartman E, Munshi N, Schenone M, Schreiber SL, Carr SA, Ebert BL. Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells. *Science* 2014;343(6168):301-305
- Lachmann N, Happle C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G, Moritz T. Gene Correction of Human Induced Pluripotent Stem Cells Repairs the Cellular Phenotype in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(2):167-182
- Mandel K, Yang Y, Schambach A, Glage S, Otte A, Hass R. Mesenchymal stem cells (MSC) directly interact with breast cancer cells and promote tumor cell growth in vitro and in vivo. *Stem Cells Dev* 2013;22(23):3114-3127
- Moiani A, Miccio A, Rizzi E, Severgnini M, Pellin D, Suerth JD, Baum C, De Bellis G, Mavilio F. Deletion of the LTR enhancer/promoter has no impact on the integration profile of MLV vectors in human hematopoietic progenitors. *PLoS One* 2013;8(1):e55721
- Pfaff N, Lachmann N, Ackermann M, Kohlscheen S, Brendel C, Maetzig T, Niemann H, Antoniou MN, Grez M, Schambach A, Cantz T, Moritz T. A ubiquitous chromatin opening element (UCOE) prevents transgene silencing in pluripotent stem cells and their differentiated progeny. *Stem Cells* 2013;31(3):488-499
- Phaltane R, Haemmerle R, Rothe M, Modlich U, Moritz T. Efficiency and safety of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT-P140K) mediated in vivo selection in a humanized mouse model. *Hum Gene Ther* 2014;25(2):144-155
- Reuss S, Sebestyén Z, Heinz N, Loew R, Baum C, Debets R, Uckert W. TCR-engineered T cells: A model of inducible TCR expression to dissect the interrelationship between two TCRs. *Eur J Immunol* 2014;44(1):265-274
- Sgodda M, Mobus S, Hoepfner J, Sharma AD, Schambach A, Greber B, Ott M, Cantz T. Improved hepatic differentiation strategies for human induced pluripotent stem cells. *Curr Mol Med* 2013;13(5):842-855
- Shalem O, Sanjana NE, Hartenian E, Shi X, Scott DA, Mikkelsen TS, Heckl D, Ebert BL, Root DE, Doench JG, Zhang F. Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in human cells. *Science* 2014;343(6166):84-87
- Stein S, Scholz S, Schwäble J, Sadat MA, Modlich U, Schultze-Strasser S, Diaz M, Chen-Wichmann L, Müller-Kuller U, Brendel C, Fronza R, Kaufmann KB, Naundorf S, Pech NK, Travers JB, Matute JD, Presson RG Jr, Sandusky GE, Kunkel H, Rudolf E, Dillmann A, von Kalle C, Kühlcke K, Baum C, Schambach A, Dinauer MC, Schmidt M, Grez M. From Bench to Bedside: Preclinical Evaluation of a Self-Inactivating Gammaretroviral Vector for the Gene Therapy of X-linked Chronic Granulomatous Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013;24(2):86-98
- Sundarasetty BS, Singh VK, Salguero G, Geffers R, Rickmann M, Macke L, Borchers S, Figueiredo C, Schambach A, Gullberg U, Provasi E, Bonini C, Ganser A, Woelfel T, Stripecte R. Lentivirus-induced dendritic cells for immunization against high-risk WT1+ acute myeloid leukemia. *Hum Gene Ther* 2013;24(2):220-237
- Thomay K, Schienke A, Vajen B, Modlich U, Schambach A, Hofmann W, Schlegelberger B, Göhring G. Chromosomal Instability and Telomere Shortening in Long-Term Culture of Hematopoietic Stem Cells: Insights from a Cell Culture Model of RPS14 Haploinsufficiency. *Cytogenet Genome Res* 2014;142(1):14-20
- Vajen B, Modlich U, Schienke A, Wolf S, Skawran B, Hofmann W, Büsche G, Kreipe H, Baum C, Santos-Bariopedro I, Vaquero A, Schlegelberger B, Rudolph C. Histone methyltransferase Suv39h1 deficiency prevents Myc-induced chromosomal instability in murine myeloid leukemias. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(4):423-430
- Volkman I, Kumarswamy R, Pfaff N, Fiedler J, Dangwal S, Holzmann A, Batkai S, Geffers R, Lothar A, Hein L, Thum T. MicroRNA-mediated epigenetic silencing of sirtuin1 contributes to impaired angiogenic responses. *Circ Res* 2013;113(8):997-1003
- Yang M, Büsche G, Ganser A, Li Z. Cytological characterization of murine bone marrow and spleen hematopoietic compartments for improved assessment of toxicity in preclinical gene marking models. *Ann Hematol* 2013;92(5):595-604 Yang M, Büsche G, Ganser A, Li Z. Morphology and quantitative composition of hematopoietic cells in murine bone marrow and spleen of healthy subjects. *Ann Hematol* 2013;92(5):587-594
- Zwingerberger S, Yao Z, Jacobi A, Vater C, Valladares RD, Li C, Nich C, Rao AJ, Christman JE, Antonios JK, Gibon E, Schambach A, Maetzig T, Goodman SB, Stiehler M. Enhancement of BMP-2

Induced Bone Regeneration by SDF-1alpha Mediated Stem Cell Recruitment. *Tissue Eng Part A* 2014;20(3-4):810-818

Übersichtsarbeiten

Glauche I, Bystrykh L, Eaves C, Roeder I, other participants. Stem cell clonality - theoretical concepts, experimental techniques, and clinical challenges. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50(4):232-240

Kaufmann KB, Buning H, Galy A, Schambach A, Grez M. Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med* 2013;5(11):1642-1661

Lachmann N, Brenning S, Phaltane R, Flasshove M, Dilloo D, Moritz T. Myeloprotection by cytidine deaminase gene transfer in antileukemic therapy. *Neoplasia* 2013;15(3):239-248

Rothe M, Modlich U, Schambach A. Biosafety Challenges for Use of Lentiviral Vectors in Gene Therapy. *Curr Gene Ther* 2013;13(6):453-468

Schambach A, Zychlinski D, Ehrnstrom B, Baum C. Biosafety features of lentiviral vectors. *Hum Gene Ther* 2013;24(2):132-142

Buchbeiträge, Monografien

Baum C. Medizinisch-naturwissenschaftliche Aspekte. In: Baum C, Duttge G, Fuchs M [Hrsg.]: *Gentherapie: medizinisch-naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte*. Freiburg im Breisgau: Verl. Karl Alber, 2013. S. 9-40 (Ethik in den Biowissenschaften; 15)

Lachmann L, Brenning S, Moritz T. Cytidine Deaminase in Myeloprotective Gene Therapy. In: Lattime EC, Gerson SL [Hrsg.]: *Gene Therapy of Cancer*. 3. Aufl. Amsterdam: Elsevier Science & Technology, 2013. S. 423-441

Nehlsen K, Broll S, Kandimalla R, Heinz N, Heine M, Binius S, Schambach A, Bode J. Replicating Minicircles: Overcoming the limitations of transient and of stable expression systems. In: Schlee M [Hrsg.]: *Minicircle and miniplasmid DNA vectors: the future of nonviral and viral gene transfer*. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2013. S. 115-164

Abstracts

2013 wurden 71 Abstracts publiziert.

Promotionen

Godinho, Tamaryin (Dr. rer. nat.): Retroviral envelope mediated transfer of membrane proteins.

Hämmerle, Reinhard (Dr. rer. nat., Mag. rer. nat.): A humanized transplantation model for the assessment of viral vectors in human hematopoietic cells.

Phaltane, Ruhi (PhD M.Sc.Biotechnology): Assessment of MGMT P140k-mediated chemoselection strategies for hematopoietic gene therapy.

Warlich, Eva Susanne Julia (Dr. rer. nat.): Characterization of cellular reprogramming and development of selective enrichment strategies for induced pluripotent stem cells.

Master

Schauerte, Celina (M.Sc.): Inhibition der eIF4E-eIF4G-Wechselwirkung: Auswirkungen auf die Translation in vitro und in vivo in einem Tumormodell der Maus.

Bachelor

Schröder, Simon (B.Sc.): Etablierung einer Methode zur Detektion und Quantifizierung transduzierter Zellen mittels retroviraler Tag-Sequenzen.

Stipendien

Schwarzer, Adrian: Deutsche José-Carreras Stiftung.

Geis, Franziska: PhD Program Regenerative Sciences.

Ackermann, Mania: Exzellenzcluster REBIRTH im PhD Programm Regenerative Sciences.

Brenning, Sebastian: HBRS im PhD Programm Molecular Medicine.

Fritsch, Jessica: HBRS im PhD Programm Regenerative Sciences.

Kuhn, Alexandra: Reisestipendium für die 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie (DG-GT), Hamburg, "Tightly regulated Doxycycline (Dox)-inducible lentiviral vectors for human myeloprotective gene therapy: in vitro and CD34+ xenotransplant studies".

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): Reisestipendium für die 11. Jahrestagung der "International Society for Stem Cell Research" (ISSCR), Boston, USA, "Generation of Functional Monocyte/Macrophages by Genetical Correction of Patient-Specific iPSC in Congenital Pulmonary Alveolar Proteinosis".

Pfaff, Niels (Dr. rer. nat.): Reisestipendium für die 11. Jahrestagung der "International Society for Stem Cell Research" (ISSCR), Boston, USA, "MicroRNA-mediated Epigenetic Regulation Represents a Roadblock for the Generation of iPSCs".

Wissenschaftspreise

Hoffmann, Dirk (Dr. rer. nat.): Reisestipendium für der 19. Jahrestagung der "Deutschen Gesellschaft für Gentherapie" (DG-GT), Hamburg.

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.); Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.): Eva Luise Köhler Forschungspreis für Seltene Erkrankungen an Prof. Gesine Hansen, Dr. Christine Happel, Dr. Nico Lachmann und Prof. Thomas Moritz, für das Projekt "Innovative Gentherapie bei seltenen monogenen Erkrankungen der Lunge".

Nils Pfaff (Dr. rer. nat.): "The Berrie Hesp Scholarship" an Dr. Nils Pfaff für das Keystone Symposium in Vancouver, "Noncoding RNAs in Development and Cancer".

Auszeichnung

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kustikova, Olga (PhD): Diploma of Excellence awarded by *Leukemia Journal* for a selection of worthy articles in 2012/2013. Awarded to Prof. Dr. Christopher Baum with the co-authorship of O. Kustikova, M. Stahlhut, A. Schwarzer, M. Brugman, T. Neumann et al for the paper entitled:

Activation of Evi1 inhibits cell cycle progression and differentiation of hematopoietic progenitor cells. (Kustikova O. et al; Leukemia).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.): Deputy Editor von Molecular Therapy; Editorial Board von Human Gene Therapy; Gutachter für Journals: Annals of the New York Academy of Sciences, Blood, Cancer Cell, Cancer Gene Therapy, Cell Stem Cells, Current Gene Therapy, Gene Therapy, Human Gene Therapy, Molecular Therapy, Nature Methods, PLoS One, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Science. Gutachter für Drittmittelgeber: ATIP-Avenir, Deutsche Krebshilfe, DFG, EU, Deutsche Studienstiftung, University of Modena, Wilhelm Sander Stiftung; Vizekoordinator des Exzellenzclusters REBIRTH; Koordinator des PhD Programms Regenerative Sciences; Forschungsdekan der MHH.

Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD): Gutachter bei J Biotechnology, Biotechniques, Blood, BMC Biotechnology, Exp Hematol, Gene, Gene Ther, Hum Gene Ther, Hum Gene Ther Methods, J Gen Med, J Gene Virol; Virology, Current Gene Therapy, Cellular Therapy and Transplantation, Haematologica, Applied Microbiology and Biotechnology, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Molecular Therapy, Molecular Therapy - Nucleic Acids, Molecular Pharmaceutics, Expert Opinion for Biological Therapy, Molecular Pharmaceutics, Expert Opinion for Biological Therapy, Molecular Biology Reports, Annals of Hematology, Nature Protocols, Cell Regeneration und als Gutachter in der Auswahlkommission der Studienstiftung des deutschen Volkes. Mitwirkung in Auswahlkommissionen der PhD Programme und Prüfungskommissionen der HBRS. Associate Editor bei Current Gene Therapy. Editor bei Current Gene Therapy und Editor bei Cell Regeneration.

Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied in den Advisory Boards von Reulon Inc. (seit 1997) und CellCA (seit 2008). Reviewer für Förderungen der DFG und des BARD (Israel Binational Agricultural Research and Development Fund). Gutachter für Gene Therapy, Journal of Biotechnology, Journal of Molecular Biology, Journal of Microbiology and Biotechnology, Molecular and Cellular Biology, Nucleic Acids Research, PLoS Biology, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Vorlesung und Tutorial im Rahmen des PhD-Programms 'Regenerative Sciences' (REBIRTH/HBRS). Masterarbeiten und Promotionen an der MHH und extern (TU Braunschweig, Universität Lausanne).

Modlich, Ute (Prof. Dr. med. vet.): Gutachter bei den Fachjournals Genes, Chromosomes and Cancer, Gene Therapy, Haematologica, Molecular Therapy, Molecular Therapy Nucleic Acid, Neoplasia,

Platelets; Gutachter für die DFG; Gutachter für Abstracts der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie; Betreuerin und Co-Betreuerin für Studenten im HBRS PhD Programm.

Schiedlmeier, Bernd (Dr. rer. nat.): Gutachter im Subkomitee "Stem Cell Modification" für Forschungsprojekte des IFB-Tx; Managementmitglied der COST-Action BM0805 "HOX & TALE Proteins in Development and Disease"; Betreuung FWJ-ler.

Meyer, Johann (Dr. rer. nat.): Co-Betreuer in den PhD-Programmen "Molecular Medicine" und "Regenerative Sciences".

Morgan, Michael (PD Dr. rer. nat.): Editorial Review Board von Journal of Hematological Malignancies; Gutachter bei Fachjournals Molecular Cancer Therapeutics, Stem Cells Translational Medicine and Cancer Research; Betreuung von Masterstudenten und FWJ-ler.

Schwarzer, Adrian (Dr. med. PhD): Etablierung einer mR30 basierten shRNA Plattform; bioinformatische Plattform für die Analyse von Microarray Daten, Betreuung FWJ-ler.

Sürth, Julia (Dr. rer. nat.): Betreuung FWJ-ler.

Galla, Melanie (Dr. rer. nat.): Betreuung FWJ-ler.

Rothe, Michael (Dr. rer. nat.): Betreuung FWJ-ler.

Hoffmann, Dirk (Dr. rer. nat.): Betreuung FWJ-ler.

Li, Zhixiong (Prof. Dr. med.): Editorial Board von Annals Hematology und World Journal of Hematology; Gutachter bei Fachjournals Eur J Hematol, Expert Review of Hematology, Hematological Oncology, International Journal of Biomedical Science; Gutachter für Verleihung eines Forschungspreises der Chinesischen Regierung.

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): Teach the teacher - Lehrerfortbildung im Rahmen der Förderung Zellux.net des Stammzellnetzwerkes Nordrhein-Westfalen in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin in Münster; Rebirth goes back to school - Aktuelle biomedizinische Forschung leicht verständlich für Schüler. Initiiert von Dr. Nico Lachman und durchgeführt gemeinsam mit Mania Ackermann an Gymnasien in Burgdorf, Clausthal-Zellerfeld und Wolfsburg.

Patente

Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Sürth, Julia (Dr. rer. nat.): Patent Alpharetrovirale Vektoren (USA, EU, Russland).

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

■ Keywords: Herzmuskelschwäche, Herzrhythmusstörung, Herzinfarkt, kardiovaskuläres System, Remodelling

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen in fünf Bereichen, jeweils mit enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung:

Mechanismen der kardiovaskulären Reparatur und Regeneration

Wir untersuchen die Funktion und Interaktion gewebsresidenter und rekrutierter Zellpopulationen bei Entzündungs-, Heilungs- und Regenerationsprozessen im kardiovaskulären System. Wir beschäftigen uns u.a. mit den Mechanismen der Wundheilung und Angiogenese in ischämisch-geschädigten Geweben. Aufbauend auf unseren experimentellen Befunden entwickeln wir nicht-invasive regenerative Therapien für Patienten mit Herzinfarkt. So untersuchen wir derzeit in der multizentrischen CATCH-AMI Studie die Effekte eines CXCR4 Antagonisten bei Patienten mit großem Infarkt (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01905475>).

Mechanismen der chronischen Herzmuskelschwäche

In transgenen Mausmodellen analysieren wir Signalwege, die die Anpassungsprozesse des Herzens an physiologische (Schwangerschaft) und pathologische (z.B. Infarkt, Aortenstenose) Belastungen steuern. Wir entwickeln neue Therapieansätze u.a. für Patientinnen mit schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche. Die Wirksamkeit einer Prolactinblockade bei schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche untersuchen wir derzeit in einer BMBF-geförderten multizentrischen Studie (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00998556>). Ein weiteres Forschungsfeld ist die Kardio-Onkologie; hier untersuchen wir Effekte von Tumoren auf das kardiovaskuläre System und entwickeln in Abhängigkeit davon neue Antitumorstrategien.

Herzrhythmusstörungen

Wir beschäftigen uns mit neuen Methoden zur Diagnostik, Risikostratifikation und Therapie von Patienten mit primär elektrischen Erkrankungen wie dem Brugada-Syndrom, dem Long-QT Syndrom, dem Short-QT Syndrom und der katelaminergen polymorphen Kammertachykardie. Gemeinsam mit der MHH Klinik für HTTG Chirurgie untersuchen wir Aspekte der Defibrillatortherapie bei Patienten mit linksventrikulären Unterstützungssystemen. In einem prospektiven Register evaluieren wir den Nutzen einer tragbaren Defibrillatorweste bei Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz.

Biomarker bei Herzinfarkt und Herzmuskelschwäche

Wir arbeiten an der Identifizierung und klinischen Entwicklung innovativer kardiovaskulärer Biomarker. Aktuelle Beispiele sind GDF-15 und FSTL1, welche wir als stress-induzierte Zytokine identifizieren konnten. Nach Entwicklung entsprechender Immunoassays haben wir beide Biomarker bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gemessen und konnten sie als unabhängige prognostische Marker etablieren. Derzeit entwickeln wir mit Roche Diagnostics ein GDF-15 Assay zur Marktreife. Darüber hinaus entwickeln wir diagnostisch und prognostisch relevante Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen während der Schwangerschaft.

Umbau- und Entzündungsprozesse in der arteriosklerotischen Gefäßwand

Die Arteriosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Blutgefäße und Ursache von Herzinfarkt, chronischer Herzmuskelschwäche und Schlaganfall. Wir untersuchen die Mechanismen die aufgrund der anhaltenden Entzündung zum Umbau und zur Verengung von Blutgefäßen führen. Mittels neuer Therapiestrategien soll der Gefäßumbau und

die fortschreitende Gefäßverengung verhindert werden. Hierbei kommen innovative pharmakologische und genteherapeutische Verfahren zum Einsatz, die die intrazelluläre Signaltransduktion (microRNAs) als auch die epigenetische (Fehl-)Programmierung der Gefäßwandzellen beeinflussen sollen.

Forschungsprojekte

Biomarker verbessern die Risikoeinschätzung von Patienten mit Herzinfarkt

Neu aufgetretener Brustschmerz ist ein häufiges Symptom in der Notaufnahme. Hinter diesem Beschwerdebild können sich harmlose Erkrankungen aber auch lebensbedrohliche Krankheitsbilder wie ein Herzinfarkt, eine Lungenembolie oder ein Einriss (Dissektion) der Aorta verbergen. Patienten mit Brustschmerz werden daher in der MHH auf einer speziellen Station („Chest Pain Unit“) behandelt. Beim Herzinfarkt liegt eine kritische Verminderung des Blutflusses mit Minderdurchblutung des versorgten Herzmuskelareals zugrunde. Ursächlich ist meist die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques mit anschließender Einengung oder Verschluss des Herzkranzgefäßes durch Auflagerung eines Blutgerinnsels.

Anhand des EKGs unterscheidet man grob zwei Typen des Herzinfarktes, Infarkte mit Hebungen der ST Strecke im EKG (ST-Hebungsinfarkt, STEMI) und Infarkte ohne Hebungen der ST Strecke (nicht-ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI). Diese Unterscheidung hat unmittelbaren Einfluss auf die akutmedizinische Versorgung. Die Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen bei Patienten mit STEMI umgehend eine Herzkatheteruntersuchung durchzuführen, um das (meist) verschlossene Herzkranzgefäß mittels Ballondilatation und Stentimplantation wiederzueröffnen. Diese Patienten können schon vom Notarzt anhand der charakteristischen ST-Hebungen im EKG erkannt und einer entsprechenden Versorgung zugeführt werden. Bei Patienten ohne die typischen EKG-Veränderungen (über die Hälfte aller Infarktpatienten) ist die Auswahl der optimalen Therapie schwieriger. Bei diesen Patienten muss auf individueller Basis entschieden werden ob eine Herzkatheteruntersuchung sofort, innerhalb von ca. 24-72 Stunden oder auch zunächst gar nicht durchgeführt werden soll. Die Intensität der Therapie richtet sich dabei nach dem Risiko des Patienten, kardiovaskuläre Komplikationen zu entwickeln oder zu versterben. Im Allgemeinen gilt, je höher das Risiko eines Patienten, desto intensiver muss behandelt werden, z.B. mit einer frühzeitigen Herzkatheteruntersuchung.

Voraussetzung für eine optimale Behandlung dieser Patienten ist also eine möglichst genaue Einschätzung ihres individuellen Risikos. Hierzu wurden Punktesysteme entwickelt, sog. Risikoscores, mit denen es gelingt, anhand einfacher Kriterien das Risiko einzuschätzen. Der derzeit am weitesten verbreitete Risikoscore ist der GRACE-Score, der es erlaubt anhand von Alter, Herzfrequenz, Blutdruck, Nierenfunktion, Lungenstauung, Biomarkern einer Herzmuskelzellschädigung, und EKG-Veränderungen das Risiko eines Patienten einzuschätzen, innerhalb von 6 Monaten einen erneuten Herzinfarkt zu erleiden oder zu versterben. Auch wenn der GRACE-Risikoscore eine rechte gute Beurteilung des Risikos erlaubt, ist der Score bei weitem nicht perfekt. So ist es durchaus möglich, dass Patienten mit tatsächlich hohem Risiko fälschlicherweise einer Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden und umgekehrt. Wir haben uns daher die Frage gestellt, ob die Vorhersagegenauigkeit des GRACE-Risikoscores durch Bestimmung von Biomarkern im Blut verbessert werden kann. Biomarker sind Stoffe, meist Proteine, die vom Körper während akuter oder chronischer Erkrankungen vermehrt gebildet werden. Viele Biomarker können im Blut gemessen werden und können dem behandelnden Arzt bei der Diagnosestellung, der Risikoeinschätzung, oder der Überwachung einer Therapie unterstützen.

Wir haben in unserer Studie 1146 Infarktpatienten ohne ST-Hebungen im EKG untersucht. Bei diesen Patienten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die MHH der GRACE-Risikoscore berechnet, sowie die Konzentrationen von neun Biomarkern im Blut bestimmt (Copeptin, Cystatin C, FGF23, Galectin-3, GDF-15, hs-CRP, hs-cTnT, NT-pro-BNP und SST2). Von all diesen Biomarkern konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass erhöhte Werte mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen vergesellschaftet sind. Wir haben unsere Patienten anschließend über einen Zeitraum von 6 Monaten nachverfolgt. 78 Patienten sind in diesem Zeitraum verstorben oder erlitten einen erneuten Herzinfarkt. Wie erwartet hatten diese Patienten einen höheren GRACE-Risikoscore und erhöhte Konzentrationen der

untersuchten Biomarker. Wir analysierten nun, ob die Vorhersagekraft des GRACE-Risikoscores durch Hinzunahme von einem der 9 Biomarker verbessern werden kann. Alle Biomarker waren dazu in der Lage, aber das Ausmaß der Verbesserung war sehr unterschiedlich (Abbildung 1). Der mit Abstand beste Biomarker war GDF-15. Unsere Daten zeigen, dass die Messung von GDF-15 helfen kann Patienten, bei denen der GRACE-Risikoscore ein mittleres Risiko voraussagt, richtigerweise einer Niedrig- oder Hochrisikogruppe zuzuordnen, was direkte Auswirkungen auf die Wahl und Intensität der Therapie haben könnte.

GDF-15 ist ein Wachstumsfaktor aus der TGF β Zytokinfamilie (Abbildung 2). Von der Arbeitsgruppe um Prof. Kai Wollert aus der MHH Klinik für Kardiologie und Angiologie war in der Vergangenheit gezeigt worden, dass GDF-15 im Blut von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ansteigt und Komplikationen voraussagen kann. Basierend auf dieser Entdeckung, die nachfolgend patentiert werden konnte, hat Herr Prof. Wollert gemeinsam mit der Firma Roche Diagnostics einen GDF-15 Test entwickelt, mit dem GDF-15 bei Patienten gemessen werden kann. Die aktuelle Untersuchung deutet nun an, dass GDF-15 im Vergleich zu anderen Biomarkern geeignet ist, das Risiko von Patienten mit Herzinfarkt besser einzuschätzen. Der GDF-15-Test sollte in ca. 2 Jahren für den Einsatz in der klinischen Routine verfügbar sein.

Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, Bethmann K, Korf-Klingebiel M, Kempf T, Lichtinghagen R, Katus HA, Giannitsis E, Wollert KC. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. Clin Chem. 2013;59:1497-1505.

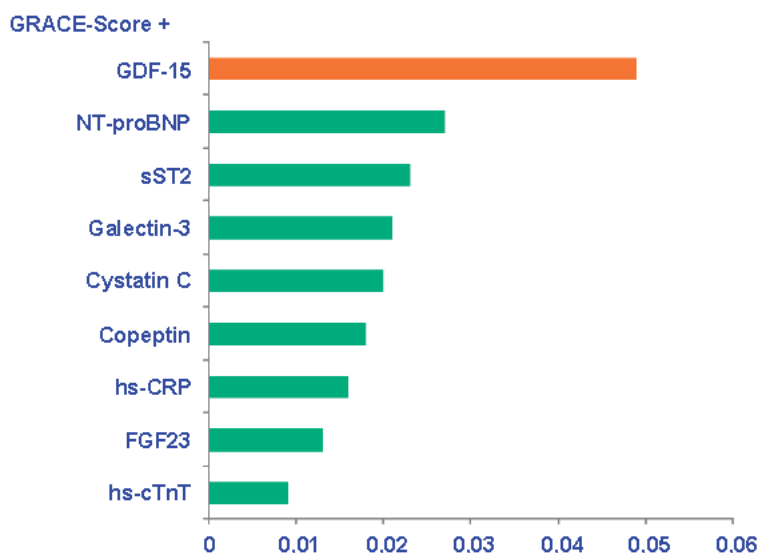


Abb. 1: Verbesserung der Risikoabschätzung beim Herzinfarkt durch Biomarker. 9 verschiedene Biomarker wurden bei Infarktpatienten gemessen. Dargestellt ist der Zusatznutzen (integrated discrimination improvement, IDI) der einzelnen Biomarker zusätzlich zum etablierten GRACE-Risikoscore. Die Messung von GDF-15 bringt den größten Zusatznutzen.

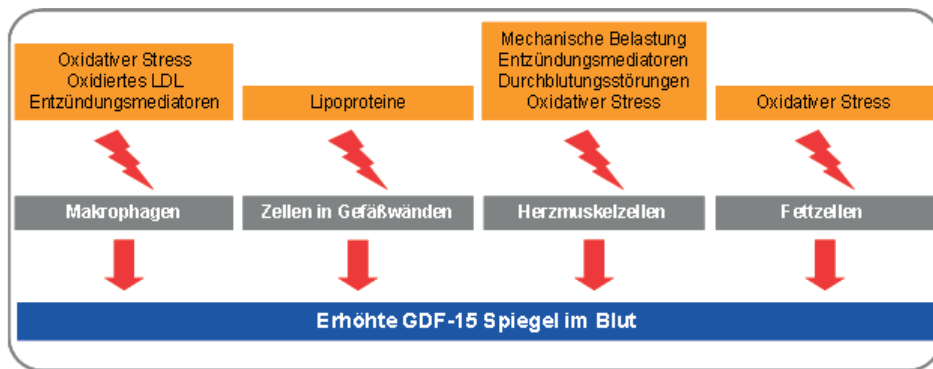


Abb. 2: GDF-15 wird in unterschiedlichen Zellentypen als Antwort auf verschiedene pathologische Reize vermehrt gebildet. Im Herzen führen beispielsweise mechanische Belastungen wie bei einer hochgradigen Verengung der Aortenklappe oder eine verminderte Blutversorgung bei einem Herzinfarkt zu einer deutlich gesteigerten Produktion von GDF-15 in den Herzmuskelzellen. Das vermehrt gebildete GDF-15 kann dann mit einem speziellen Testverfahren im Blut von Patienten nachgewiesen werden.

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), Widera, Christian (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

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

Pentaerythryl 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

Vorbereitung eines neuen SFB/Transregio

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), HTTG-Chirurgie; Förderung: Nds. MWK, VW VORAB (ZN2683)

Randomisierte Evaluation der Effekte von Anacetrapib durch Lipidveränderung (REVEAL)

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Mineralocorticoid receptor antagonist study in Heart Failure (ARTS-HF)

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Impact of adrenocortical steroid receptors for myocardial healing and remodelling

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Fraccarollo, Daniela (Dr. rer. nat.)

Characterizing the inflammatory tissue response to acute myocardial infarction by clinical multimodality noninvasive imaging

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Röntgen, Philipp (Dr. med.); Kooperationspartner: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin

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: Industriemittel

Untersuchungen zur vasoprotektiven und vasoregenerativen Wirkung von Digitoxin in vivo

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung F/05/10

Rolle der MK2 in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion und Kardiomyopathie bei Typ 2 Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Funktionelle Rolle der MK2 bei der alterungsbedingten endothelialen und kardialen Dysfunktion

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Rolle von Toll-like Rezeptoren bei der postnatalen Arteriogenese

■ Projektleitung: Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (NMWK), ZN2644

Myocardial cellular crosstalk and gene-therapy

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Rebirth 2, Research Group

Kardiale Kachexie – Bedeutung von Myostatin als Biomarker und Identifizierung neuer krankheitsspezifischer Mediatoren aus dem Skelettmuskel

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung; Projekt: F/40/10

Bedeutung des endothelialen Transkriptionsfaktor GATA2 für die parakrine Regulation der Herzfunktion und die Entstehung myokardialer Hypertrophie

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/5-1

Venia Legendi Molekulare Kardiologie, Heisenbergprofessur

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/6-1

Kardial sezerniertes CTRP9: Zelluläre Signalmechanismen, Bedeutung für myokardiales Remodeling, systemische Insulinresistenz und mögliche gentherapeutische Ansatzpunkte

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/8-1

Unraveling the mechanisms of asymmetrical growth and localized translation in cardiac myocytes: molecular imaging and identification of signaling responsive RNA-binding proteins

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kehat, Izhak (Prof. Dr. med.), Haifa; Förderung: Niedersachsen/Israel Foundation

The role of calpain in regulating the cardiac microRNA profile

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum

für Herz-Kreislaufforschung, DZHK 13 B-004 EA

Role of Relaxin in the pathophysiology of pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Industriemittel

REBIRTH active

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: CORTISS

Analyse des Einflusses einer gestörten kardiomyozytären gp130 Signalkaskaden auf die Funktion myeloischer Zellen in Inflammationsprozessen bei ischämischen Kardiomyopathien

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG Hi 842/8-1

Myocardial Remodelling and Regeneration

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

Analyse von protektiven Mechanismen zum Schutz des Myokards by cardiotoxischer Chemotherapie in der Krebstherapie

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.)

Untersuchungen zur Rolle des 16-kDa-Prolaktin in der myokardialen Pathophysiologie

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG Hi 842/4-1

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: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Zelluläre Chemie; 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

Peripartum Kardiomyopathie (Multizentrische klinische Studie zur Wirksamkeit von Bromocriptin auf die linksventrikuläre Herzfunktion bei Frauen mit Schwangerschaftsherschwäche)

■ 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: Rebirth

Bedeutung der atypischen Proteinkinasen C für postnatales Wachstum und Hypertrophie des Herzens

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG

Protektive und immunmodulatorische Funktion von GDF-15 bei viraler Myokarditis

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (PD Dr. med.); Förderung: DFG; KE 1748/1-1

Rolle der MAP-Kinase aktivierten Proteinkinase-2 (MK2) für Angiogenese und arterielle Entwicklung

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.); Bavendiek, Udo (PD 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: HiLF, MHH

Internationales Takotsubo-Register

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.), Studienleitung: Templin, Christian (PD Dr. med.), Lüscher, Thomas (Prof. Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Förderung: Industriemittel

miRNAs als Biomarker der Takotsubo-Kardiomyopathie

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.), Christian Templin (PD Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); IFB-Tx; Förderung: Industriemittel, EU-Forschungsförderung (FP7, Prof. Thum)

Evaluation der Autotaxin-Aktivität im Serum als Biomarker kardiovaskulärer Erkrankungen

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.)

LION Home monitoring Register

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

OPTILINK-HF

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

RESPOND-CRT: Clinical Trial of the SonRtip Lead and Automatic AV-VV Optimization Algorithm in the PARADYM RF SonR CRT-D (RESPOND CRT)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Management and Detection of Atrial Tachyarrhythmias in Patients Implanted With Biotronik DX Systems (MATRIX)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Left Atrial Appendage Occlusion vs. Usual Care in Patients With Atrial Fibrillation and Severe Chronic Kidney Disease (WatchAFIBinCKD)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Perikarderguss und Perikarditis nach interventioneller Kryoballon-Pulmonalvenenisolation

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Barostim Neo System in the Treatment of Heart Failure

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Evaluierung innovativer Biomarker zur Verbesserung der Risikostratifizierung und Patientenselektion in der ICD Therapie (BIOMARKER-ICD)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Prospektive Untersuchung zur Bedeutung von Biomarkern und Lebensqualität und Depression bei ICD Patienten im hohen Lebensalter

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

INcrease of VAgal TonE in Heart Failure (InnovateHF)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Selected Site Pacing to Avoid Phrenic Nerve Stimulation in Cardiac Resynchronisation Patients with Quadripolar Leads (EffaceQ)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

BioDetect II Study

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

GREAT Register

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Rolle von miR-199a abhängigen Mechanismen für die myokardiale Regeneration nach Infarkt

■ Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

Rebirth Active Women " Effekt körperlichen Trainings auf Marker der Seneszenz und Leistungsfähigkeit von Frauen in der mittleren Lebensphase"

■ Projektleitung: Röntgen, Philipp (Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung F/27/12

Langzeitvergleich der Effektivität der Kombination aus Ezetimib und Simvastatin vs. Simvastatin alleine bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. IMPROVE-IT-Studie

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung von Behandlung mit Gerinnungshemmern nach akutem Koronarsyndrom (EPICOR)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Darapladib bei akutem Koronarsyndrom (Solid-TIMI-52)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. 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 (Prof. 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 (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Evaluierung realer klinischer Anwendungsergebnisse des Koronarstentsystems PROMUS 'TM' Element 'TM' in der routinemäßigen klinischen Anwendung an einem unselektierten Patientenkollektiv (PE-Prove)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Vascular Remodelling and Regeneration

■ Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

Nicht-Muskel-Myosine bei der Aktivierung und Migration kardialer Fibroblasten: Einfluss auf kardiale Wundheilung und Remodeling

■ Projektleitung: Tillmanns, Jochen (Dr. med.)

Fibroblast Activation Protein alpha after myocardial infarction

■ Projektleitung: Tillmanns, Jochen (Dr. med.)

Einsatz von bioaktiven, selbst-montierenden Nanofibers in der vaskulären Regeneration ischämischer Gewebe

■ Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.); Förderung: Ernest-Solvay Stiftung

Therapeutische Bionanomaterialien für die Reparatur von ischämischem Gewebe

■ Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.); Förderung: Förderung: KFO 136

Prospektive Untersuchung zur Versorgungspraxis, Eignung und Evaluation von Risikoprädiktoren bei Patienten mit Indikation für eine tragbare Defibrillatorweste (GoVest)

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

BioMonitor Master Studie

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

EFFORTLESS S-ICD Register

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

RELIANCE 4-FRONT-Studie

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

ReduceIT-Studie

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

Ellipse Assura Parylene NTA Studie

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

ACCESS-EUROPA Anwendungsbeobachtung interventionelle Mitralklappenrekonstruktion (MitraClip-System)

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

BRAVO 2/3 Effect of BivaliRudin on Aortic Valve Intervention Outcomes 2/3 (BRAVO 2/3)

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Absorb First Register: Anwendungsbeobachtung von bioresorbierbaren Koronarstents

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

FALCON Register: europaweite Investigator initiierte Anwendungsbeobachtung von medikamentenbeschichteten Koronarballons

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Bauersachs (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einfluss des Multidrug-Resistance Protein 1 auf kardiovaskuläre Alterungsprozesse

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.)

Rolle von mitochondrialem Thioredoxin 2 für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Mausmodell der Galphaq Überexpression

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.)

Funktion und therapeutisches Potenzial von drei neu identifizierten sezernierten Proteinen (expressed sequence tags) bei der Wundheilung nach Herzinfarkt

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, WO 552/9-1

Matrix-modifizierende Enzyme als multifunktionale Mediatoren der entzündlichen Wundheilung nach Herzinfarkt

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, WO 552/10-1

Secreted factors and non-cell-based strategies for cardiac regeneration

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH-2

Characterisation of the therapeutic potential of secretome peptides in the LAD mouse model

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einfluss von POL5551 auf die Infarktheilung in Mäusen

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Spende; Industriemittel

CXCR4 Antagonism for Cell Mobilisation and Healing in Acute Myocardial Infarction (CATCH-AMI) Studie

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

BOOST II Klinische Studie

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, DR 148/13-1

The effect of intracoronary reinfusion of bone marrow-derived mononuclear cells (BM-MNC) on all cause mortality in acute myocardial infarction (BAMI)

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: European Commission; EU FP7 Programme

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

Characterization of biomarkers in cardiovascular risk

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarCaRE)

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: European Commission; EU FP7 Programme

Iron homeostasis in ischemic heart disease

- Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Kempf, Tibor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Chevon, Mordechai (Prof. Dr.), The Hebrew University of Jerusalem; Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

Originalpublikationen

Bachelier-Walenta K, Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: update 2012. *Curr Opin Crit Care* 2013;19(5):397-403

Belge C, Hammond J, Dubois-Deruy E, Manoury B, Hamelet J, Beauloye C, Markl A, Pouleur AC, Bertrand L, Esfahani H, Jnaoui K, Götz KR, Nikolaev VO, Vanderper A, Herijgers P, Lobsysheva I, Iaccarino G, Hilfiker-Kleiner D, Tavernier G, Langin D, Dessy C, Balligand JL. Enhanced Expression of ss3-Adrenoceptors in Cardiac Myocytes Attenuates Neurohormone-Induced Hypertrophic Remodeling through Nitric Oxide Synthase. *Circulation* 2014;129(4):451-462

Bienert M, Mueller M, Vafaie M, Jaffe AS, Widera C, Katus HA, Giannitsis E. Diagnostic performance of rising, falling, or rising and falling kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in an unselected emergency department population. *Eur Heart J Acute*

Cardiovasc Care 2013;2(4):314-322

Blomer N, Pachel C, Hofmann U, Nordbeck P, Bauer W, Mathes D, Frey A, Bayer B, Vogel B, Ertl G, Bauersachs J, Frantz S. 5-Lipoxygenase facilitates healing after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2013;108(4):367-013-0367-8. Epub 2013 Jun 28

Breitbart A, Scharf GM, Duncker D, Widera C, Gottlieb J, Vogel A, Schmidt S, Brandes G, Heuft HG, Lichtinghagen R, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J, Heineke J. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One* 2013;8(11):e80454

Eberhard J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, Scherer R, Schmitz-Streit R, Langfeldt D, Stumpp N, Staufenbiel

- I, Schieffer B, Stiesch M. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals: a single-subject interventional study. *PLoS One* 2013;8(2):e55265
- Eberhard J, Stiesch M, Kerling A, Bara C, Eulert C, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Budde E, Bauersachs J, Kück M, Haverich A, Melk A, Tegtbur U. Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *J Clin Periodontol* 2014;41(1):31-37
- Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, Wollert KC, Lind L. Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals. *Clin Chem* 2013;59(7):1091-1098
- El Hasnaoui-Saadani R, Marchant D, Pichon A, Escoubet B, Pezet M, Hilfiker-Kleiner D, Hoch M, Pham I, Quidu P, Voituren N, Journe C, Richalet JP, Favret F. Epo deficiency alters cardiac adaptation to chronic hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;186(2):146-154
- Fiedler J, Stöhr A, Gupta SK, Hartmann D, Holzmann A, Just A, Hansen A, Hilfiker-Kleiner D, Eschenhagen T, Thum T. Functional MicroRNA Library Screening Identifies the HypoxaMiR MiR-24 as a Potent Regulator of Smooth Muscle Cell Proliferation and Vasculatization. *Antioxid Redox Signal* 2013;DOI: 10.1089/ars.2013.5418
- Flierl U, Fraccarollo D, Micka J, Bauersachs J, Schäfer A. The direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban reduces platelet activation in congestive heart failure. *Pharmacol Res* 2013;74:49-55
- Frantz S, Hofmann U, Fraccarollo D, Schäfer A, Kranepuhl S, Hagedorn I, Nieswandt B, Nahrendorf M, Wagner H, Bayer B, Pachel C, Schön MP, Kneitz S, Bobinger T, Weidemann F, Ertl G, Bauersachs J. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction. *FASEB J* 2013;27(3):871-881
- Grote K, Petri M, Liu C, Jehn P, Spalthoff S, Kokemüller H, Luchtefeld M, Tschernig T, Krettek C, Haasper C, Jagodzinski M. Toll-like receptor 2/6-dependent stimulation of mesenchymal stem cells promotes angiogenesis by paracrine factors. *Eur Cell Mater* 2013;26:66-79
- Grote K, Sonnenschein K, Kapopara PR, Hillmer A, Grothusen C, Salguero G, Kotlarz D, Schuett H, Bavendiek U, Schieffer B. Toll-like receptor 2/6 agonist macrophage-activating lipopeptide-2 promotes reendothelialization and inhibits neointima formation after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(9):2097-2104
- Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, Tsikas D, Jordan J, Lichtiginghagen R, von Kaisenberg CS, Struman I, Bovy N, Sliwa K, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108(4):366-013-0366-9. Epub 2013 Jun 28
- Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen NQ, Scherr M, Castermans K, Malvaux L, Lambert V, Thiry M, Sliwa K, Noel A, Martial JA, Hilfiker-Kleiner D, Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123(5):2143-2154
- Heineke J. Screening for novel calcium-binding proteins that regulate cardiac hypertrophy: CIB1 as an example. *Methods Mol Biol* 2013;963:279-301
- Hermida N, Markl A, Hamelet J, Van Assche T, Vanderper A, Herijgers P, van Bilsen M, Hilfiker-Kleiner D, Noppe G, Beauloye C, Horman S, Balligand JL. HMGCoA reductase inhibition reverses myocardial fibrosis and diastolic dysfunction through AMP-activated protein kinase activation in a mouse model of metabolic syndrome. *Cardiovasc Res* 2013;99(1):44-54
- Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Balligand JL, Tarone G, De Windt L, Bauersachs J, Ferdinandy P, Davidson S, Hausenloy DJ, Schulz R. Interaction of the heart and its close and distant neighbours: report of the Meeting of the ESC Working Groups Myocardial Function and Cellular Biology. *Cardiovasc Res* 2013;99(4):595-599
- Ho JE, Hwang SJ, Wollert KC, Larson MG, Cheng S, Kempf T, Vasan RS, Januzzi JL, Wang TJ, Fox CS. Biomarkers of cardiovascular stress and incident chronic kidney disease. *Clin Chem* 2013;59(11):1613-1620
- Junge C, Westhoff-Bleck M, Schoof S, Danne F, Buchhorn R, Seabrook JA, Geyer S, Ziemer G, Wessel A, Norozi K. Comparison of late results of arterial switch versus atrial switch (mustard procedure) operation for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2013;111(10):1505-1509
- Kempf T, Wollert KC. Risk stratification in critically ill patients: GDF-15 scores in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2013;17(4):173
- 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
- Kiyan Y, Tkachuk S, Hilfiker-Kleiner D, Haller H, Fuhrman B, Dumler I. oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4. *J Mol Cell Cardiol* 2013;66C:72-82
- Kränkel N, Kuschnerus K, Müller M, Speer T, Mocharla P, Madeddu P, Bader M, Lüscher TF, Landmesser U. Novel insights into the critical role of bradykinin and the kinin b2 receptor for vascular recruitment of circulating endothelial repair-promoting mononuclear cell subsets: alterations in patients with coronary disease. *Circulation* 2013;127(5):594-603
- Lukasz A, Beutel G, Kumpers P, Denecke A, Westhoff-Bleck M, Schieffer B, Bauersachs J, Kielstein JT, Tutarel O. Angiotensin-2 in adults with congenital heart disease and heart failure. *PLoS One* 2013;8(6):e66861
- Lüsebrink U, Duncker D, Hess M, Heinrichs I, Gardiwal A, Oswald H, König T, Klein G. Clinical relevance of slow ventricular tachycardia in heart failure patients with primary prophylactic implantable

- cardioverter defibrillator indication. *Europace* 2013;15(6):820-826
- Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(12):1052-1061
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hittij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-2219
- Manhenke C, Orn S, von Haehling S, Wollert KC, Ueland T, Aukrust P, Voors AA, Squire I, Zannad F, Anker SD, Dickstein K. Clustering of 37 circulating biomarkers by exploratory factor analysis in patients following complicated acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;166(3):729-735
- Mueller M, Herzog C, Larmann J, Schmitz M, Hilfiker-Kleiner D, Gessner JE, Theilmeier G. The receptor for activated complement factor 5 (C5aR) conveys myocardial ischemic damage by mediating neutrophil transmigration. *Immunobiology* 2013;218(9):1131-1138
- Neumann A, Sarikouch S, Breymann T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Harald B, Ono M, Tudorache I, Haverich A, Beutel G. Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. *Tissue Eng Part A* 2014;20(5-6):1003-1011
- Pichlmaier M, Knigina L, Kuehn C, Khaladj N, Oswald H, Klein G, Haverich A, Abraham WR. The role of cohabitant unusual bacterial species in infection of cardiovascular implantable electronic devices (CIED). *Technol Health Care* 2013;21(1):87-96
- Robach P, Recalcati S, Girelli D, Camprostrini N, Kempf T, Wollert KC, Corbella M, Santambrogio P, Perbellini L, Brasse-Lagnel C, Christensen B, Moutereau S, Lundby C, Cairo G. Serum hepcidin levels and muscle iron proteins in humans injected with low- or high-dose erythropoietin. *Eur J Haematol* 2013;91(1):74-84
- Roentgen P, Kaan M, Tutarel O, Meyer GP, Westhoff-Bleck M. Declining Cardiopulmonary Exercise Capacity Is Not Associated with Worsening Systolic Systemic Ventricular Dysfunction in Adults with Transposition of Great Arteries after Atrial Switch Operation. *Congenit Heart Dis* 2013;DOI: 10.1111/chd.12137
- Safak E, Schmitz D, Konorza T, Wende C, De Ros JO, Schirdewan A, Linco DX Study Investigators. Clinical efficacy and safety of an implantable cardioverter-defibrillator lead with a floating atrial sensing dipole. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36(8):952-962
- Scherr M, Elder A, Battmer K, Barzan D, Bomken S, Rieke-Hoch M, Schröder A, Venturini L, Blair HJ, Vormoor J, Ottmann O, Ganser A, Pich A, Hilfiker-Kleiner D, Heidenreich O, Eder M. Differential expression of miR-17~92 identifies BCL2 as a therapeutic target in BCR-ABL positive B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014;28(3):554-565
- Schroeder C, Heusser K, Brinkmann J, Menne J, Oswald H, Haller H, Jordan J, Tank J, Luft FC. Truly Refractory Hypertension. *Hypertension* 2013;62(2):231-235
- Springer J, Tschirner A, Haghikia A, von Haehling S, Lal H, Grzesiak A, Kaschina E, Palus S, Pötsch M, von Websky K, Hoher B, Latouche C, Jaisser F, Morawietz L, Coats AJ, Beadle J, Argiles JM, Thum T, Földes G, Doehner W, Hilfiker-Kleiner D, Force T, Anker SD. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J* 2013;DOI: 10.1093/eurheartj/eh302
- Tabeling C, Scheer H, Schönrock SM, Runge F, Gutbier B, Lienau J, Hamelmann E, Opitz B, Suttorp N, Mayer K, Behrens GM, Tschernig T, Witzernath M. NOD1 Ligation Suppressed Murine Allergen-Specific T Cell Proliferation and Airway Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;DOI: 10.1165/rcmb.2013-0333OC
- Tillmanns J, Widera C, Habbaba Y, Galuppo P, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J. Circulating concentrations of fibroblast activation protein alpha in apparently healthy individuals and patients with acute coronary syndrome as assessed by sandwich ELISA. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3926-3931
- Tutarel O, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Jabbour R, Li W, Uebing A, Dimopoulos K, Swan L, Gatzoulis MA, Diller GP. Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Eur Heart J* 2014;35(11):725-732
- Veldink H, Faulhaber-Walter R, Park JK, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger S, Schuett H, Haghikia A, Hilfiker-Kleiner D, Kielstein JT. Effects of chronic SDMA infusion on glomerular filtration rate, blood pressure, myocardial function and renal histology in C57BL/6J mice. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1434-1439
- Vukadinovic-Nikolic Z, Andree B, Dorfman SE, Pflaum M, Horvath T, Lux M, Venturini L, Bär A, Kensah G, Lara AR, Tudorache I, Cebotari S, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Hilfiker A. Generation

of Bioartificial Heart Tissue by Combining a Three-Dimensional Gel-Based Cardiac Construct with Decellularized Small Intestinal Submucosa. *Tissue Eng Part A* 2014;20(3-4):799-809

Wallentin L, Zethelius B, Berglund L, Eggers KM, Lind L, Lindahl B, Wollert KC, Siegbahn A. GDF-15 for Prognostication of Cardiovascular and Cancer Morbidity and Mortality in Men. *PLoS One* 2013;8(12):e78797

Westhoff-Bleck M, Podewski E, Tutarel O, Wenzel D, Cappello C, Bertram H, Bauersachs J, Widder J. Prognostic value of NT-proBNP in patients with systemic morphological right ventricles: a single-centre experience. *Int J Cardiol* 2013;169(6):433-438

Westhoff-Bleck M, Schieffer B, Tegtbur U, Meyer GP, Hoy L, Schaefer A, Tallone EM, Tutarel O, Mertins R, Wilimink LM, Anker SD, Bauersachs J, Roentgen P. Aerobic training in adults after atrial switch procedure for transposition of the great arteries improves exercise capacity without impairing systemic right ventricular function. *Int J Cardiol* 2013;170(1):24-29

Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, Bethmann K, Korf-Klingebiel M, Kempf T, Lichtiginghen R, Katus HA, Giannitsis E, Wollert KC. Incremental Prognostic Value of Biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Score and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 2013;59(10):1497-1505

Übersichtsarbeiten

Bengel FM, George RT, Schuleri KH, Lardo AC, Wollert KC. Image-guided therapies for myocardial repair: concepts and practical implementation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(8):741-751

Lanckohr C, Torsello G, Scheld H, Schieffer B, Theilmeier G. Drug-eluting stents and perioperative risk - more than matters of the heart? *Vasa* 2012;41(6):410-418

Tutarel O, Gabriel H, Diller GP. Exercise: friend or foe in adult congenital heart disease? *Curr Cardiol Rep* 2013;15(11):416-013-0416-9

Westhoff-Bleck M, Podewski E, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D. Cardiovascular disorders in pregnancy: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27(6):821-834

Zwadlo C, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor antagonists for therapy of coronary artery disease and related complications. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(2):280-286

Buchbeiträge, Monografien

Grote K, Schuett H, Schieffer B. Toll-Like Receptor-Linked Signal Transduction in Angiogenesis. In: Mehta JL, Dhalla NS [Hrsg.]: *Biochemical Basis and Therapeutic Implications of Angiogenesis*. New York, NY: Springer, 2013. S. 139-157 (*Advances in Biochemistry in Health and Disease*; 6)

Veltmann C, Schimpf R, Borggrete M. Idiopathic ventricular fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J [Hrsg.]: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 6. Aufl. Philadelphia, PA: Saunders, 2013. S. 967-973 ()

Abstracts

2013 wurden 52 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Fischer, Dieter (PD Dr. med.): Persistierendes Foramen ovale und paradoxe Embolie: klinische Verläufe.

Tutarel, Oktay (PD Dr. med.): Biomarker bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.

Promotionen

Denecke, Agnieszka (Dr. med.): Die Bedeutung von symmetrischem Dimethylarginin (SDMA) und asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) als Biomarker bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.

Felden, Johann von (Dr. med.): Vasoprotektion durch MK2-Defizienz: Untersuchungen in murinen Modellen der mechanischen und metabolischen Endothelschädigung.

Fleischer, Olaf Yong (Dr. med.): Körperliche Leistungsfähigkeit und Morbidität bei jungen Erwachsenen nach Vorhofumkehroperation bei D-Transposition der großen Gefäße.

Jussofie, Jasmin (Dr. med.): Untersuchung zum Einfluss des Notch-Liganden Delta-like 1 in der Regulation der Monozyten und Makrophagen.

Kaan, Mareike (Dr. med.): Herzinsuffizienz und rechtsventrikuläre Funktion bei Erwachsenen nach Vorhofumkehr-Operation bei dextro-Transposition der großen Gefäße.

Kattih, Badder (Dr. med.): GATA6 promotes angiogenic function and survival in endothelial cells by suppression of autocrine transforming growth factor beta-activin receptor-like kinase 5 signaling.

Kotlarz, Daniel Michael (Dr. med.): Analyse des therapeutischen Potenzials einer experimentellen Gen- und Stammzelltherapie im kardialen Ischämie-Reperforationsmausmodell.

Kurschel, Nina Kristin (Dr. med.): Wirkung einer 4-wöchigen Therapie mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Simvastatin bzw. dem Cholesterin-Resorptionshemmer Ezetimib auf die Endothelfunktion: Parameter des vaskulären oxidativen Stresses sowie Endotheliale Progenitorzellen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Wilimink, Lena Mara (Dr. med.): Einfluss aeroben Trainings auf die Leistungsfähigkeit und kardiale Funktion bei Patienten mit Transposition der großen Gefäße nach Vorhofumkehroperation.

Stipendien

Menon, Akshay: REBIRTH PhD-Program Regenerative Sciences.

Ricke-Hoch, Melanie (Dr. rer. nat.): ISHR Travel Award.

Jabs, Olga: StrucMed: "Role of MAP-Kinase activated protein kinase 2 (MK2) during vascular development".

Wissenschaftspreise

Haghikia, Arash (Dr. med.): Hans Blömer Young-Investigator Award

für Klinische Herz-Kreislaufforschung (1. Platz), DGK.

Ricke-Hoch, Melanie (Dr. rer. nat.): Rudi Busse-Young Investigator Award für Experimentelle Herz-Kreislaufforschung (2. Platz), DGK.

Tutarel, Oktay (PD Dr. med.): Ernst-Eickhoff-Preis für Kardiologie .

Auszeichnung

Haghikia, Arash (Dr. med.): Wilhelm P. Winterstein-Preis der Deutschen Herzstiftung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: Fachkollegium Medizin der DFG, Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, Chair der Working Group on Myocardial Function der European Society of Cardiology, European Society of Cardiology – Heart Failure Association, Vorsitzender des ESAC Deutschland e. V., American Heart Association, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Editorial Board Member bei Hypertension, Cardiovascular Research, Clinical Research in Cardiology, Basic Research in Cardiology und European Journal of Clinical Investigation. 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, Thrombosis and Hemostasis, Circulation Cardiovascular Imaging, Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO), Netherlands.

Duncker, David (Dr. med.): Fachgutachter für Indian Pacing and Electrophysiology Journal, PLoS ONE, Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery, International Journal on Nephrology and Renovascular Disease.

Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.): Editorial Board Member bei Hypertension. Fachgutachter für Circulation Research, Hypertension, Cardiovascular Research, Thrombosis and Haemostasis, Journal of Angiogenesis, Journal of Leukocyte Biology, Cytokine, British Journal of Cancer und andere.

Heineke, Jörg (Prof. 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, Cardiovascular Research, Circulation, Circulation Research, The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Medical Research Council (UK), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). 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: Cardiovascular Research, bei Basic Research of Cardiology, bei Frontiers Review, bei JAK-STAT. Fachgutachterin für Nature Medicine, Journal of Clinical Investigation, Circulation. Past 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 PCCC, Secretary des Coucil der International Society for Heart Research (ISHR). Mitglied der Promotionskommission, der GWP und des Beirats des ZTL an der MHH. Co-Betreuerin von ca.10 PhD und rer nat Studenten an der MHH.

Kempf, Tibor (PD Dr. med.): Fachgutachter für International Journal of Cardiology, European Journal of Heart Failure, The American Journal of the Medical Sciences, The Journal of Biomedical Research.

Napp, L. Christian (Dr. med.): Fachgutachter für Acute Cardiac Care, Angiogenesis, Disease Markers, European Heart Journal, Heart, Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery. Mitglied der Arbeitsgruppen Vaskuläre Biologie (AG 4), Genetik und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen (AG 8), Stammzellen (AG 31) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK).

Oswald, Hanno (PD Dr. med.): Fachgutachter für Pacing and Clinical Electrophysiology (PACE), Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology (JICE), Indian Pacing and Electrophysiology Journal (IPEJ), Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery.

Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Circulation, Cardiovascular Research, Catheterization & Cardiovascular Intervention, European Journal of Pharmacology, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Journal of Thrombosis and Thrombolysis, Pharmacological Research, PLoS one, Thrombosis Research, Thrombosis & Haemostasis, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, American Heart Association, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 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.

Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.): Wiss. Beirat der Deutschen Gesellschaft für Atheroskleroseforschung; Sprecher der AG Vaskuläre Biologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung; Wiss. Beirat bei der Zeitschrift „Der Kardiologe“; Mitglied des Council on Basic Cardiovascular Sciences der American Heart Association; Fellow der European Society of Cardiology; Fachgutachter für Circulation, Circulation Research, Hypertension, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Journal of the American College of Cardiology, Cardiovascular Research, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Throm-

bosis Haemostasis, Atherosclerosis, Basic Research in Cardiology, PLoS one.

Tillmanns, Jochen (Dr. med.): Fachgutachter für European Journal of Clinical Investigation. Mitglied: European Society of Cardiology – WG Myocardial function, Member of the Heart Failure Association of ESC. American Heart Association/ Council on Basic Cardiovascular Sciences.

Tongers, Jörn (Dr. med.): Mitglied: American Heart Association/ Council on Basic Cardiovascular Sciences, Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Arbeitsgruppen: Angiologie (AG2), Kardiovaskuläre Intensiv- und Notfallmedizin (AG3), Vaskuläre Biologie (AG4), Interventionelle Kardiologie (AG6), Chronische Herzinsuffizienz (AG10), Pulmonale Hypertonie (AG25), Stammzellen (AG 31). European Society of Cardiology, Acute Cardiac Care Association (ACCA) European Association Cardiovascular Interventions (EAPCI). Fachgutachter: American Heart Association, Basic Research in Cardiology, Circulation Research, Czech Science Foundation, European Heart Journal, Journal of American College of Cardiology, Journal of Cardiovascular Medicine, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Medical Science, Regenerative Medicine, Stem Cells and Cloning: Advances and Applications, Translational Research. Editorial Board: BioMed Research International, Atherosclerosis and Thrombosis Journal, Recent Patents in Cardiovascular Drug Discovery. Adjunct Assistant Professor, Feinberg Cardiovascular Research Institute, Northwestern University, Chicago.

Tutarel, Oktay (PD Dr. med.): Fachgutachter für Circulation, Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Congenital Heart Disease, Heart, International Journal of Cardiology, Nephrology Dialysis Transplantation und andere.

Veltmann, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der AG National Society der EHRA. Mitglied DGK, ESC, Mitglied der AG1 der DGK, Fachgutachter: New England Journal of Medicine, Annals of Medicine, Journal of the American College of Cardiology, Heart Rhythm, Heart, Europace, Clinical Anaesthesia, PLoS one, PLoS genetics, Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), Clinical Research in Cardiology, International Journal of Cardiology.

Widder, Julian (PD Dr. med.): Fachgutachter für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; Mitglied der Arbeitsgruppe European Association of Percutaneous Intervention, European Society of Cardiology, Mitglied der Arbeitsgruppen: AG4 Vaskuläre Biologie; AG6 Interventionelle Kardiologie, AG10 Chronische Herzinsuffizienz, AG Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung.

Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.): Principle Investigator der CATCH-AMI Studie; Stellvertretender Vorsitzender der Kommission für Experimentelle Kardiologie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie; Mitglied des Editorial Boards beim European Heart Journal und Basic Research in Cardiology. Fachgutachter u.a. für Circulation, European Heart Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Science.

Patente

Tongers, Jörn (Dr. med.): angemeldet: Novel Vegf Mimetic Peptide-Based Scaffolds For Therapeutic Angiogenesis And Methods For Their Use (application number US 2013/0101628; provisional application No. 61/480,450, filed April. 29, 2011; issued April 25, 2013; assignee Northwestern University; inventors Matthew J. Webber, Jörn Tongers, Douglas W. Losordo, Samuel I. Stupp).

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

- Keywords: Immundefekte, Infektionskrankheiten, rheumatische Erkrankungen, HIV/AIDS, Innate Immunity, Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Klinische Forschergruppe KFO 250, Hannover Biomedical Research School (HBRS)

Forschungsprofil

Die Klinik hat zwei Schwerpunkte, zum einen Immundefekte und Infektionskrankheiten, zum anderen die rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Spondyloarthritis 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. Die Klinik ist auch mit drei Projekten im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) vertreten. 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 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. In der Arbeitsgruppe von Prof. Witte wurden von Herrn Baerlecken in den letzten Jahren einige neue Autoantikörper für die Diagnose von rheumatischen Erkrankungen entdeckt. 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 und erneut positiv begutachtet wurde. 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. 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

Toll-like Rezeptoren und das Inflammasom bei autoimmunen Entzündungsprozessen

Angeborene Immunität und sterile Entzündungsprozesse spielen bei vielen Erkrankungen eine zentrale, pathogenetische Rolle. Im Gegensatz zum erworbenen Immunsystem, bei welchem Immunität erst im Laufe des Lebens erlernt werden muss, ist das angeborene Immunsystem von Geburt an in der Lage, auf Pathogene zu reagieren. Leider ist die damit verbundene invariante Erkennung von Pathogenen durch das angeborene Immunsystem und deren Rezeptoren nicht immer spezifisch genug, um körpereigene Selbst-Bestandteile von Nicht-Selbst-Bestandteilen, z.B. bakterieller oder viraler Infektionen, zu unterscheiden. So werden z.B. von beschädigten Zellen sogenannte "DAMPs" oder "danger associated molecular patterns" freigesetzt, die von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems erkannt werden können, welche eigentlich evolutionär zur Infektionsabwehr "entworfen" worden sind. Eine prototypische Erkrankung, basierend auf sterilen Entzündungsprozessen und Erkennung von Selbst-Bestandteilen, ist die Gicht. Auslöser dieser Entzündungsvorgänge sind dabei Monosodium-Uratkristalle, welche zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und einer klassischen Entzündungsreaktion führen. Neben der Gicht ist mittlerweile aber eine Vielzahl an Erkrankungen bekannt, deren Pathomechanismus auch auf sterilen Entzündungsvorgängen beruht. Hierzu zählen viele rheumatologische Erkrankungen, aber auch Volkskrankheiten wie Alzheimer, Atherosklerose oder Diabetes mellitus, die klassischerweise nicht mit steriler Entzündung in Zusammenhang gebracht werden.

Zur Gruppe besonders potenter proinflammatorischer Zytokine, die sehr früh in inflammatorischen Prozessen verschiedenster Genese freigesetzt werden, zählen die Zytokine der IL-1 β Familie (IL-1 β , IL-18 und IL-33).

Die Freisetzung biologisch aktiver Formen dieser Zytokine der IL-1 β -Familie und damit der Initiierung einer Entzündungsreaktion unterliegt einer strengen biologischen Regulation. In einem ersten Schritt, z.B. nach Infektion und Stimulation von Toll-like Rezeptoren, wird zunächst inaktives pro-IL-1 β oder auch pro-IL-18 synthetisiert. In einem zweiten Schritt kommt es dann zur Aggregation eines makromolekularen Proteinkomplexes, bestehend aus NOD-like Rezeptoren, Adaptorproteinen und Caspasen. Dieser Komplex, der auch als "Inflammasom" bezeichnet wird, aktiviert dann die oben genannten Caspasen, welche die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-18 proteolytisch freisetzen und einen "pyroptischen" Zelltod einleiten. Eines der am besten charakterisierten Inflammasome ist das NLRP3-Inflammasom, welches auch als Cryopyrin bezeichnet wird.

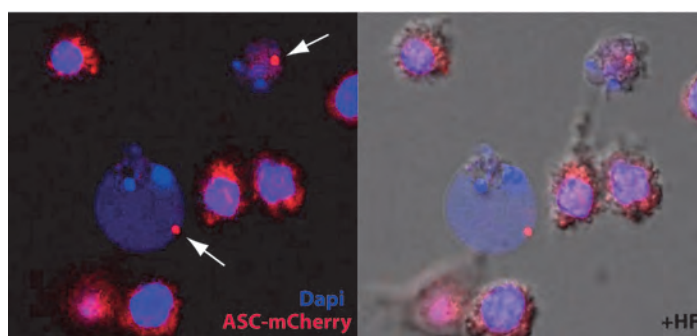


Abb. 1: Detektion des NLRP3-Inflammasoms durch intrazelluläre Aggregation von ASC-mCherry-Fusionsproteinen. Aufnahmen von immortalisierten Makrophagenzellen transduziert mit fluoreszentem ASC-mCherry nach Aktivierung des NLRP3-Inflammasomes (Konfokale Mikroskopie). In den "pyroptischen" Makrophagen (Pfeile) findet sich ein makromolekulares Aggregat aus ASC Proteinen (rot). In den nicht aktivierten Zellen sind die fluoreszenten ASC-mCherry-Proteine dagegen im Zytoplasma und Nukleus homogen verteilt. In der Dapi-Färbung (blau) sind fragmentierte Zellkerne der pyroptischen Zellen deutlich von der homogenen Kernfärbung bei intaktem Nukleus zu unterscheiden.

Charakteristisch für die Funktion des NLRP3-Inflammasom ist die Aktivierung von Caspase-1 (auch Interleukin converting Enzyme genannt). Neben den schon erwähnten Gichtkristallen sind eine Reihe weiterer Substanzen und DAMPs in der Lage, das NLRP3-Inflammasom zu aktivieren (z.B. Silicate, ATP, Cholesterin Kristalle, Calciumkristalle, Gadolinium, β -Amyloid).

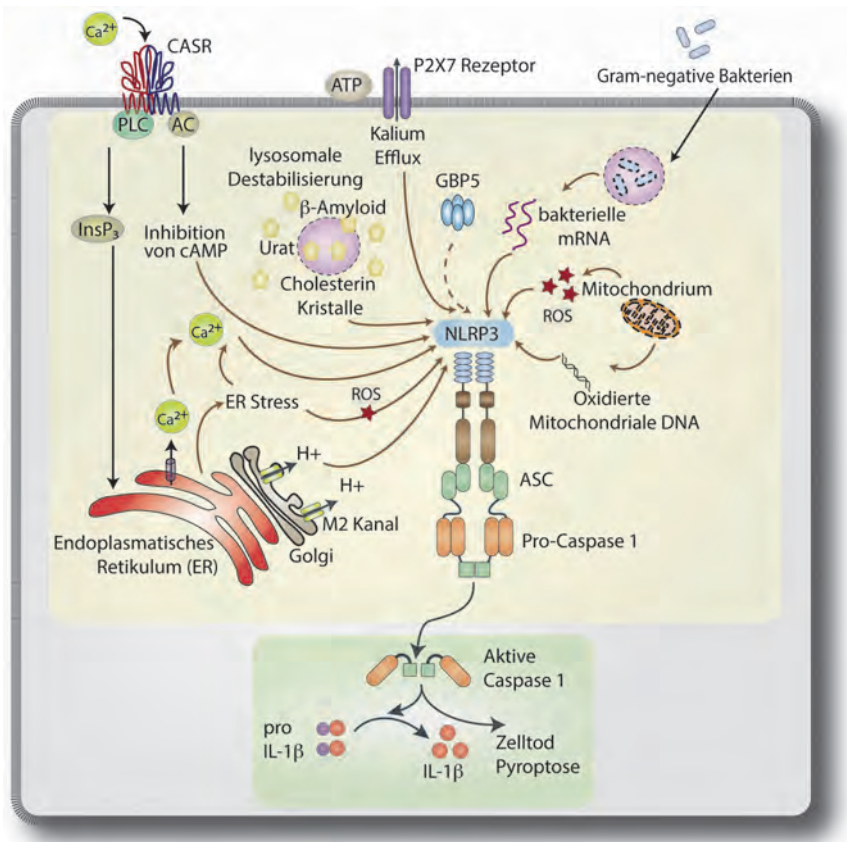


Abb. 2: Funktion und Aktivierungswege des NLRP3-Inflammasom.

Neben dieser sogenannten Caspase-1-abhängigen IL-1 β -Sekretion, die klassischerweise auf der Aktivierung des o.g. Inflammasoms beruht, sind zunehmend auch Caspase-1-unabhängige Wege für die IL-1 β -Sekretion von Bedeutung.

Hierzu zählt auch die Aktivierung des Apoptoserezeptor Fas (oder auch CD95, APO-1, oder TNFRSF6 genannt), welcher zur TNFR-Familie gehört und nach Bindung von Fas-Ligand den extrinsischen Signalweg der Apoptose einleitet. Fas-abhängige Apoptose ist wichtig für die Kontrolle von infizierten oder anderweitig beschädigten Zellen. Weiterhin ist Fas in der Regulation der immunologischen Homöostase wichtig, da Fas-defiziente Mäuse an einer Lupus-ähnlichen Autoimmunität erkranken. Analog dazu führen Mutationen in der Fas-FasL-Signal-Axe bei Menschen zum Autoimmun-lymphoproliferativem Syndrom (ALPS).

Seit längerem ist bekannt, dass die Aktivierung von Fas zu einer Caspase-1-unabhängigen Freisetzung von IL-1 β führt. Allerdings war unklar, welche Caspase in diesem Fall verantwortlich für die Proteolyse von IL-1 β ist. Wir haben daher genauer untersucht, wie Fas Aktivierung zur Sekretion von IL-1 β führt. Wir konnten zeigen, dass murine Knochenmarksmakrophagen unabhängig von anderen Inflammasom-Bestandteilen wie ASC (Pycard) oder NLRP3 (Cryopyrin) IL-1 β freisetzen. Mittels der Verwendung von Caspase-8-defizienten Knochenmarksmakrophagen und

Inhibitoren anderer Caspasen zeigten wir, dass für die Proteolyse von IL-1 β direkt die Caspase-8 verantwortlich ist. In weiteren Untersuchungen konnten wir diese Caspase-8-abhängige IL-1 β -Sekretion auch in FasL stimulierten dendritischen Zellen nachweisen.

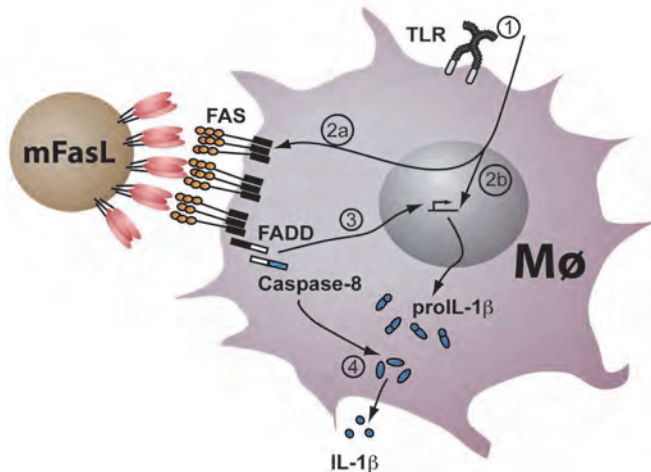


Abb. 3: Fas-Rezeptor-induzierte Proteolyse von IL-1 β . Graphische Darstellung zur Freisetzung von IL-1 β durch Makrophagen nach Bindung von Fas mit Fas-Ligand. Nach TLR Stimulation (1) exprimieren Makrophagen (M ϕ) zunächst vermehrt Fas-Rezeptor (2a). Gleichzeitig führt die TLR-Stimulation zu einer vermehrten Synthese von pro-IL1 β (2b). In weiteren Schritten führt die Aktivierung von Makrophagen durch Mikrovesikel (braun), die membranständige Fas-Liganden tragen (rot), zur Aktivierung von Caspase-8 (3) und Proteolyse von pro-IL-1 β (4). Bossaller, L., et al. Cutting Edge: Fas (CD95) Mediates Noncanonical IL-1 and IL-18 Maturation via Caspase-8 in an RIP3-Independent Manner. *Journal of Immunology* (2012).

Wegen seiner potenten pro-apoptotischen Eigenschaften ist FasL selbst einer strengen Regulation unterlegen. Neben der biologisch aktiven membrangebundenen Form (mFasL) existiert auch eine nicht-aktive lösliche Form dieses Liganden (sFasL). Die membrangebundene Form wird vor allem durch Metalloproteinasen an einer Spaltsequenz im extrazellulären Teil von FasL abgetrennt. FasL wird vor allem von CD4- und CD8-positiven T-Zellen aber auch NK-Zellen exprimiert, wobei der Rezeptor Fas relativ ubiquitär vorhanden ist.

Um die Bedeutung von FasL genauer zu untersuchen, haben wir gentechnisch veränderte Mäuse hergestellt, die eine gerichtete Mutation in der FasL Metalloproteinase-Abspaltungssequenz haben (auch von uns deltaCS-Mauslinie genannt). Entgegen unserer Annahme, zeigten diese Mäuse per se keine Anzeichen von Autoimmunität.

Interessanterweise waren diese Mäuse in einem Modell für induzierte Autoimmunität (dem sogenannten Pristan-induzierten Maus-Modell für systemischen Lupus) wesentlich kränker als Wild-Typ-Mäuse. In diesem Maus-Modell für systemischen Lupus erythematoses hatten die deltaCS-Mäuse eine drastische Vermehrung an neutrophilen Granulozyten, vermehrte Nierenerkrankung und eine sehr auffällige Veränderung in dem Spektrum an Autoantikörpern.

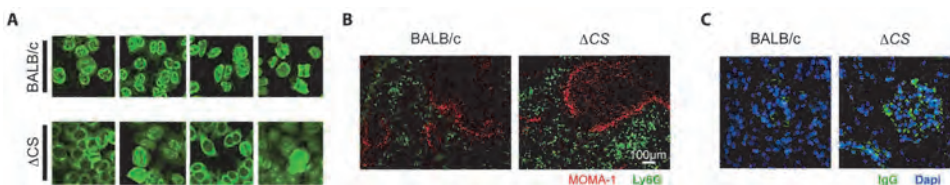


Abb. 4: Autoantikörper und glomeruläre Immunkomplexablagerung im Pristan-induzierten Mausmodell. (A) Das Färbemuster für antinukleäre Antikörper im ANA-HEp2-Test von Pristan-behandelten BALB/c und deltaCS-Mäusen zeigt deutliche Unterschiede. (B) Vermehrung von Granulozyten (grün) in der Milz von deltaCS Mäusen sechs Monate nach Pristan-Injektion. (C) Vermehrte glomeruläre Immunkomplexablagerung in deltaCS-Mäusen verglichen mit BALB/c-Mäusen sechs Monate nach Pristan-Injektion. Bossaller, L., et al. Overexpression of Membrane-Bound Fas Ligand (CD95L) Exacerbates Autoimmune Disease and Renal Pathology in Pristane-Induced Lupus. *Journal of Immunology* (2013).

In Co-Kultur-Experimenten von deltaCS-T-Zellen mit dendritischen Zellen konnten wir zeigen, dass deltaCS-T-Zellen zu einer vermehrten Freisetzung von IL-1 β durch Fas-positive dendritische Zellen führen. Dieser Mechanismus ist möglicherweise an der Verstärkung der autoimmunen Erkrankung beteiligt. Diese Versuche zeigen deutlich, dass neben der klassischen Inflammasom-abhängigen IL-1 β -Aktivierung auch ein Inflammasom- und Caspase-1-unabhängiger, aber Fas-, FasL- und Caspase-8-abhängiger Signalweg existiert, der möglicherweise in weiteren autoimmunologischen, tumorösen oder auch infektiologischen Prozessen eine größere Rolle spielt als bisher angenommen.

Reference:

Franklin BS, Bossaller L, De Nardo D, Ratter JM, Stutz A, Engels G, Brenker C, Nordhoff M, Mirandola SR, Al-Amoudi A, Mangan M, Zimmer S, Monks B, Fricke M, Schmidt RE, Espevik T, Jones B, Jarnicki AG, Hansbro PM, Busto P, Marshak-Rothstein A, Hornemann S, Aguzzi A, Kastenmüller W, Latz E. ASC has extracellular and prionoid activities that propagate inflammation. Nature Immunology, manuscript accepted for publication.

■ Projektleitung: Bossaller, Lukas (Dr. med.); Kooperationspartner: Latz, Eike (Prof. Dr. med.), Universitätsklinik Bonn; Förderung: MHH/HILF und andere

Weitere Forschungsprojekte

Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious antigens

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hovav, Avi-Hai (Dr. med.), Hebrew University, Jerusalem; Förderung: Niedersächsisch-Israelische Forschungsförderung aus dem "Niedersächsischen Vorab"

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": 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

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Zentrale Verwaltungsaufgaben

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 587 "Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie": Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ 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

TTU-HIV: Liver injury during long-term management of HIV infection

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Rockstroh, Jürgen (Prof. Dr. med.), Universität Bonn; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Assessing the severity of metabolic-related liver injuries in aging HIV-monoinfected patients: a European multicentre study (ECHAM)

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/HIV-ERA

Organisation of an Scientific Workshop on Infectious Diseases in Nairobi, Kenya

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Volkswagen Stiftung

Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Physiologische und pharmakologische Rolle von Alb-408, einem endogenen CXCR4 Peptid-Antagonisten, und abgeleiteten Peptiden bei der hämatopoietischen Stammzellmobilisation und der Leukämitherapie

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Böning Halvard - Abt. Zelltherapeutika GMP; DRK Blutspendedienst Frankfurt; Förderung: DFG; Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

Herstellung von funktionsspezifischen und krankheitsreduzierenden Peptiden aus Peptide Libraries zum Screening von bioaktiven Wirkstoffen aus humanm Blutfiltrat

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Kopittke, Rolf (Dipl.-Ing.); Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

Kidney control of homeostasis; Kidney.Ch: Screening of modulators of kaliuresis

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Loffing, Johannes (Prof. Dr.), Rösinger, Marian (PhD), Anatomisches Institut, Universität Irchel-Zürich; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds; NCCR-Kidney.CH

Kidney control of homeostasis; Kidney.Ch: Screening of factors modulating erythropoietin release from kidney cells in culture

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Wenger, Roland (Prof. Dr.), Storti, Federica (PhD), Physiologisches Institut, Universität Irchel-Zürich; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds; NCCR-Kidney.CH

Strategies screening for new antiviral candidates using peptide libraries and other concepts

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Kirchhoff, Frank (Prof. Dr.) und Münch, Jan (Prof. Dr.), Institute of Molecular Virology, University Ulm; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH) and Institutional Fund Applications grant ba EU (hit hidden HIV)

Untersuchungen des bioaktiven Peptids ALB-408 auf Proliferation und Differenzierung von Stammzellen und Tumorzellen

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Kirchhoff, Frank (Prof. Dr.) und Münch, Jan (Prof. Dr.), Institute of Molecular Virology, University Ulm; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH) and Institutional Fund Applications

Spezifisches Screening nach antiviralen Peptiden, die die Hepatitis C-Infektion in primären Zellkulturen inhibieren

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Kalweit, Stefanie (Dipl.-Ing.), Kopittke, Rolf (Dipl.-Ing.); Kooperationspartner: Steinmann, Eike (PD Dr.), TWINCORE, Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

Screening nach Faktoren der Stammzellexpansion in humanem Thrombozyten-Lysat, die die mesenchymale Stammzellexpansion aktivieren

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Hellmann, Tina (Dr.); Kooperationspartner: Schrezenmeier, Hubert (Prof. Dr.), Institut für Transfusionsmedizin, IKT Ulm GmbH

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 FcγRIIIb Rezeptors bei Entzündung und Autoimmunität

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG; Dr. rer. nat.-Programm, 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. PhD-Programm, HBRS

Die Bedeutung Gi-Protein-abhängiger Signalwege für das Migrationsverhalten myeloischer Entzündungszellen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 738: Human NK cell regulation at the interface of innate and acquired immunity

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: DFG

Immunocan: Towards enhancing activities of European institutions in the FDUSCC-IM Cancer Research Joint Institute China

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: EU, FP7

TTU-IICH: Genetic susceptibility and biomarkers of infection control

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Universität München; Gimbacher, Bodo (Prof. Dr. med.), Universität Freiburg; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

TTU-HIV: Innate and adaptive immune response in elite controllers and acute phase HIV infection

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.), van Lunzen, Jan (Prof. Dr. med.), Universität Hamburg; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

CORSAR - Multizentrische prospektive Gesundheitsökonomie-Studie der HIV-Infektion

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Tibotec)

PROTEA - Monotherapiestudie mit Darunavir/Ritonavir der HIV-Infektion. Mit ZNS-Substudie

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Tibotec)

Zoster-Impfstudie bei HIV-Infizierten, Phase II

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (GlaxoSmithKline)

LATTE-2 - Klinische Phase II Zulassungsstudie für retardiertes GSK 744 bei HIV-Infizierten

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), PI für Deutschland; Förderung: Wirtschaft (GlaxoSmithKline, Viiv Healthcare)

SPRING-2 - Klinische Phase II Zulassungsstudie für Dolutegravir

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Viiv Healthcare)

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": TP "Rolle von ILTs bei Autoimmunerkrankungen"

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

InterSpA-Studie

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Abbvie)

Makroarrays bei RA

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Chugai)

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 Spondyloarthritis

■ 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

Antikörper gegen DRP-4 und Macropain als Marker des AOSD

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Anti-SH2 Domaine als negativer Prädiktor für das Ansprechen von Rituximab

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Identifikation neuer Autoantikörper für die Diagnostik der Sarkoidose

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Identifikation neuer Autoantikörper für die Diagnostik des CRPS

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Krankheitskostenanalyse des systemischen Lupus erythematodes auf Basis von Patientendaten

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Düsseldorf; Förderung: Rheuma-Liga Deutschland e.V.

Modellierung der Kosteneffektivität biologischer Therapien der rheumatoiden Arthritis unter Berücksichtigung der Arbeitsfähigkeit

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Abbvie)

Rundum schwanger - Welche Mineralstoffe und welche Vitamine sollten während der Schwangerschaft substituiert werden? Gutachtenerstellung für die Techniker Krankenkasse.

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: Techniker Krankenkasse, ISEG Hannover

Rundum schwanger - Welche Umweltfaktoren (ionisierende Strahlung, elektromagnetische Strahlung, Pestizide, Blei, Kupfer) haben Auswirkungen auf das Wohlergehen des Kindes? Gutachenerstellung für die Techniker Krankenkasse.

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: Techniker Krankenkasse, ISEG Hannover

Originalpublikationen

Ansari AW, Kamarulzaman A, Schmidt RE. Multifaceted Impact of Host C-C Chemokine CCL2 in the Immuno-Pathogenesis of HIV-1/Co-Infection. *Front Immunol* 2013;4:312

Ansari AW, Meyer-Olson D, Schmidt RE. Selective expansion of pro-inflammatory chemokine CCL2-loaded CD14+CD16+ monocytes subset in HIV-infected therapy naive individuals. *J Clin Immunol* 2013;33(1):302-306

Baerlecken NT, Nothdorff S, Stummvoll GH, Sieper J, Rudwaleit M, Reuter S, Matthias T, Schmidt RE, Witte T. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202208

Beresniak A, Baerwald C, Zeidler H, Krüger K, Neubauer AS, Dupont D, Merkesdal S. Cost-effectiveness simulation model of biologic strategies for treating to target rheumatoid arthritis in Germany. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(3):400-408

Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin JF, Petri M, Zoma A, Manzi S, Urowitz MB, Gladman D, Fortin PR, Ginzler E, Yelin E, Bae SC, Wallace DJ, Edworthy S, Jacobsen S, Gordon C, Dooley MA, Peschken CA, Hanly JG, Alarcon GS, Nived O, Ruiz-Irastorza G, Isenberg D, Rahman A, Witte T, Aranow C, Kamen DL, Steinsson K, Askanase A, Barr S, Criswell LA, Sturfelt G, Patel NM, Senecal JL, Zumner M, Pope JE, Ensworth S, El-Gabalawy H, McCarthy T, Dreyer L, Sibley J, St Pierre Y, Clarke AE. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* 2013;42:130-135

Borst EM, Ständker L, Wagner K, Schulz TF, Forssmann WG, Messerle M. A peptide inhibitor of cytomegalovirus infection from human hemofiltrate. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(10):4751-4760

Bossaller L, Rathinam VA, Bonegio R, Chiang PI, Busto P, Wespiser AR, Caffrey DR, Li QZ, Mohan C, Fitzgerald KA, Latz E, Marshak-Rothstein A. Overexpression of membrane-bound fas ligand (CD95L) exacerbates autoimmune disease and renal pathology in pristane-induced lupus. *J Immunol* 2013;191(5):2104-2114

Busche A, Jirmo AC, Welten SP, Zischke J, Noack J, Constabel H, Gatzke AK, Keyser KA, Arens R, Behrens GM, Messerle M. Priming of CD8+ T cells against cytomegalovirus-encoded antigens is dominated by cross-presentation. *J Immunol* 2013;190(6):2767-2777

Carmona FD, Martin JE, Beretta L, Simeon CP, Carreira PE, Callejas JL, Fernandez-Castro M, Saez-Comet L, Beltran E, Camps MT, Egburde MV, Spanish Scleroderma Group, Airo P, Scorza R, Lunardi C, Hunzelmann N, Riemekasten G, Witte T, Kreuter A, Distler JH, Madhok R, Shiels P, van Laar JM, Fonseca C, Denton C, Herrick A, Worthington J, Schuerwegh AJ, Vonk MC, Voskuyl AE, Radstake TR, Martin J. The systemic lupus erythematosus IRF5 risk haplotype is associated with systemic sclerosis. *PLoS One* 2013;8(1):e54419

Cobb JE, Plant D, Flynn E, Tadjeddine M, Dieude P, Cornelis F, Arlestig L, Dahlqvist SR, Goulielmos G, Boumpas DT, Sidiropoulos P, Krintel SB, Ornbjerg LM, Hetland ML, Klareskog L, Haeupl T, Filer

A, Buckley CD, Raza K, Witte T, Schmidt RE, FitzGerald O, Veale D, Eyre S, Worthington J. Identification of the tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2 as a rheumatoid arthritis susceptibility locus in europeans. *PLoS One* 2013;8(6):e66456

Ernst D, Greer M, Akmatova R, Pischke S, Wedemeyer H, Heiken H, Tillmann H, Schmidt R, Stoll M. Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study. *HIV Med* 2014;15(4):245-250

Ernst D, Witte T, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Sind die Empfehlungen zum Tuberkulosescreening noch zeitgemäß?: Interferon-gamma-Release-Assay-Test und/oder Tuberkulinhauttest zur Diagnostik einer latenten Tuberkuloseinfektion. *Z Rheumatol* 2013;72(9):846-850

Gathmann B, Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, Notheis G, Ehl S, Ritterbusch H, Baumann U, Meyer-Bahlburg A, Witte T, Schmidt R, Borte M, Borte S, Linde R, Schubert R, Bienemann K, Laws HJ, Dueckers G, Roessler J, Rothoefl T, Krüger R, Scharbatke EC, Masjosthusmann K, Wasimuth JC, Moser O, Kaiser P, Gross-Wieltsch U, Classen CF, Horneff G, Reiser V, Binder N, El-Helou SM, Klein C, Grimbacher B, Kindl G. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol* 2013;173(2):372-380

Grosse K, Schmidt RE, Witte T, Baerlecken NT. Epitope mapping of antibodies against ferritin heavy chain in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol* 2013;42(3):215-219

Kittner JM, Brokamp F, Jäger B, Wulff W, Schwandt B, Jasinski J, Wedemeyer H, Schmidt RE, Schattenberg JM, Galle PR, Schuchmann M. Disclosure behaviour and experienced reactions in patients with HIV versus chronic viral hepatitis or diabetes mellitus in Germany. *AIDS Care* 2013;25(10):1259-1270

Kotlarz D, Zietara N, Uzel G, Weidemann T, Braun CJ, Diestelhorst J, Krawitz PM, Robinson PN, Hecht J, Puchalka J, Gertz EM, Schäffer AA, Lawrence MG, Kardava L, Pfeifer D, Baumann U, Pfister ED, Hanson EP, Schambach A, Jacobs R, Kreipe H, Moir S, Milner JD, Schwiller P, Mundlos S, Klein C. Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome. *J Exp Med* 2013;210(3):433-443

Low HZ, Reuter S, Topperwien M, Dankenbrink N, Peest D, Kabalak G, Striebeck R, Schmidt RE, Matthias T, Witte T. Association of the LILRA3 Deletion with B-NHL and Functional Characterization of the Immunostimulatory Molecule. *PLoS One* 2013;8(12):e81360

Lu I, Eberhard J, Ahmad F, Bhatnagar N, Behrens G, Jacobs R, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Elevated CD57 and CD95 expressions are associated with lower numbers of CD4 recent thymic emigrants in HIV-1 infected immune responders following antiretroviral treatment. *Immunol Lett* 2013;158(1-2):1-6

Mandorfer M, Neukam K, Rivero A, Puoti M, Boesecke C, Baumgarten A, Grzeszczuk A, Zangerle R, Ernst D, Rockstroh JK, Trauner M, Pineda JA, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Strategies for

assignment of HIV/HCV genotype 1-coinfected patients to either dual-therapy or direct-acting antiviral agent based triple therapy. *Antivir Ther* 2013;DOI: 10.3851/IMP2717

Mueller M, Herzog C, Larmann J, Schmitz M, Hilfiker-Kleiner D, Gessner JE, Theilmeier G. The receptor for activated complement factor 5 (C5aR) conveys myocardial ischemic damage by mediating neutrophil transmigration. *Immunobiology* 2013;218(9):1131-1138

Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J, Nübling M. Evaluating the concordance of physician judgments and patient preferences on AIDS/HIV therapy - a Discrete Choice Experiment. *Health Econ Rev* 2013;3(1):30-1991-3-30

Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J, Nübling M. Patient preferences for HIV/AIDS therapy - a discrete choice experiment. *Health Econ Rev* 2013;3(1):14-1991-3-14

Prinz I, Thamm K, Port M, Weissinger EM, Stadler M, Gabaev I, Jacobs R, Ganser A, Koenecke C. Donor Vdelta1+ gammadelta T cells expand after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and show reactivity against CMV-infected cells but not against progressing B-CLL. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(1):14-3619-2-14

Rodriguez AA, Salceda E, Garateix AG, Zaharenko AJ, Peigneur S, Lopez O, Pons T, Richardson M, Diaz M, Hernandez Y, Ständker L, Tytgat J, Soto E. A novel sea anemone peptide that inhibits acid-sensing ion channels. *Peptides* 2013;DOI: 10.1016/j.peptides.2013.06.003

Rollenhagen M, Buettner FF, Reismann M, Jirno AC, Grove M, Behrens GM, Gerardy-Schahn R, Hanisch FG, Mühlhoff M. Polysialic Acid on Neuropilin-2 Is Exclusively Synthesized by the Polysialyltransferase ST8SialV and Attached to Mucin-type O-Glycans Located between the b2 and c Domain. *J Biol Chem* 2013;288(32):22880-22892

Serrano A, Marquez A, Mackie SL, Carmona FD, Solans R, Miranda-Filloj JA, Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Castaneda S, Morado IC, Narvaez J, Blanco R, Sopena B, Garcia-Villanueva MJ, Monfort J, Ortego-Centeno N, Unzurrunzaga A, Mari-Alfonso B, Sanchez-Martin J, de Miguel E, Magro C, Raya E, Braun N, Latus J, Molberg O, Lie BA, Moosig F, Witte T, Morgan AW, Gonzalez-Gay MA, Martin J, UK GCA Consortium Spanish GCA Consortium. Identification of the PTPN22 functional variant R620W as susceptibility genetic factor for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1882-1886

Sirois CM, Jin T, Miller AL, Berthelot D, Nakamura H, Horvath GL, Mian A, Jiang J, Schrum J, Bossaller L, Pelka K, Garbi N, Brewah Y, Tian J, Chang C, Chowdhury PS, Sims GP, Kolbeck R, Coyle AJ, Humbles AA, Xiao TS, Latz E. RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA. *J Exp Med* 2013;210(11):2447-2463

Solomon Tsegaye T, Gnirss K, Rahe-Meyer N, Kiene M, Krämer-Kühl A, Behrens G, Münch J, Pöhlmann S. Platelet activation suppresses HIV-1 infection of T cells. *Retrovirology* 2013;10:48-4690-10-48

Stankov MV, El Khatib M, Kumar Thakur B, Heitmann K, Panayotova-Dimitrova D, Schoening J, Bourquin JP, Schweitzer N, Leverkus M, Welte K, Reinhardt D, Li Z, Orkin SH, Behrens GM, Klusmann JH. Histone deacetylase inhibitors induce apoptosis in myeloid leukemia by suppressing autophagy. *Leukemia* 2014;28(3):577-588

Sultan A, Luo M, Yu Q, Riederer B, Xia W, Chen M, Lissner S, Gessner JE, Donowitz M, Yun CC, Dejonge H, Lamprecht G, Seidler U. Differential Association of the Na/H Exchanger Regulatory Factor (NHERF) Family of Adaptor Proteins with the Raft- and the Non-Raft Brush Border Membrane Fractions of NHE3. *Cell Physiol Biochem* 2013;32(5):1386-1402

Tabeling C, Scheer H, Schönrock SM, Runge F, Gutbier B, Lienau J, Hamelmann E, Opitz B, Suttorp N, Mayer K, Behrens GM, Tschernig T, Witzgenrath M. NOD1 Ligation Suppressed Murine Allergen-Specific T Cell Proliferation and Airway Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;DOI: 10.1165/rmb.2013-0333OC

Teruel M, Simeon CP, Broen J, Carreira P, Garcia de la Pena P, Aguirre MA, Beretta L, Witte T, Kreuter A, Vonk MC, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Radstake TR, Martin J, Spanish Scleroderma Group. The role of the NLRP1 gene in systemic sclerosis: a replication study. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(2 Suppl 76):187-188

Tessier Cloutier B, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Wang Y, Foulkes W, Gordon C, Hansen JE, Yelin E, Urowitz MB, Gladman D, Fortin PR, Wallace DJ, Petri M, Manzi S, Ginzler EM, Labrecque J, Edworthy S, Dooley MA, Senecal JL, Peschken CA, Bae SC, Isenberg D, Rahman A, Ruiz-Irastorza G, Hanly JG, Jacobsen S, Nived O, Witte T, Criswell LA, Barr SG, Dreyer L, Sturfelt G, Bernatsky S. Breast cancer in systemic lupus erythematosus. *Oncology* 2013;85(2):117-121

van Bon L, Broen JC, Schijvenaars MM, Rueda B, Simeon CP, Ortego-Centeno N, Gonzalez-Gay MA, Radstake TR, Hunzelmann N, Riemekasten G, Witte T, Wagener FA, Vonk MC, Coenen MJ, Martin J. Heme oxygenase-1 promoter polymorphisms do not influence susceptibility to systemic sclerosis and its clinical phenotypes. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(2 Suppl. 76):186

Voll RE, Schmidt RE, Schneider M. Immundefektsyndrome. *Z Rheumatol* 2013;72(7):632-633

Wiege K, Ali SR, Gewecke B, Novakovic A, Konrad FM, Pexa K, Beer-Hammer S, Reutershan J, Piekorz RP, Schmidt RE, Nürnberg B, Gessner JE. Galphai2 is the essential Galphai protein in immune complex-induced lung disease. *J Immunol* 2013;190(1):324-333

Witte T. Methotrexat als Kombinationspartner bei TNF-Inhibitoren und Tocilizumab: Was ist aus immunologischer Sicht sinnvoll? *Z Rheumatol* 2013;72(3):279-286

Yolamanova M, Meier C, Shaytan AK, Vas V, Bertoncini CW, Arnold F, Zirafi O, Usmani SM, Müller JA, Sauter D, Goffinet C, Palesch D, Walther P, Roan NR, Geiger H, Lunov O, Simmet T, Bohne J, Schrezenmeier H, Schwarz K, Ständker L, Forssmann WG, Salvatella X, Khalatur PG, Khokhlov AR, Knowles TP, Weil T, Kirchhoff F, Münch J. Peptide nanofibrils boost retroviral gene transfer and provide a rapid means for concentrating viruses. *Nat Nanotechnol* 2013;8(2):130-136

Übersichtsarbeiten

Bossaller L, Rothe A. Monoclonal antibody treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(9):1257-1272

Ernst D, Schmidt RE, Witte T. Sekundäre Immundefizienz bei rheumatologischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2013;72(7):634-40, 642

Gessner JE, Schmidt RE. Fcγ-Rezeptoren. *Z Rheumatol* 2013;72(1):68-70

Jablonka A, Merkesdal S, Schmidt RE. Rheumatische Erkrankungen im Alter. *Geriatrie-Report* 2013;8(1):44-46

Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, Haas B, Hahn K, Harter G, Hartmann M, Herzmann C, Hutterer J, Jordan AR, Lange C, Mauss S, Meyer-Olson D, Mosthaf F, Oette M, Reuter S, Rieger A, Rosenkranz T, Ruhnke M, Schaaf B, Schwarze S, Stellbrink HJ, Stocker H, Stoehr A, Stoll M, Trader C, Vogel M, Wagner D, Wyen C, Hoffmann C. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/OAG) (AWMF 055/066). *Infection* 2013;41 Suppl 2:S91-115

Herausgeberschaften

Weyand B, Dominici M, Hass R, Jacobs R, Kasper C [Hrsg.]: *Mesenchymal stem cells basics and clinical application*. Berlin; New York: Springer, 2013. VIII, 194 S.: Ill., graph. Darst. (*Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*; 129)

Abstracts

2013 wurden 50 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ahmad, Fareed (PhD M.Sc. Biotechnology): Elucidating the phenotype and functions of Natural Killer cells in HIV-1 infection.

Callauch, Christoph Wilhelm (Dr. med.): Die Verteilung der Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) rs763361 und rs727088 beim Sjögren-Syndrom, bei Spondylitis ankylosans und bei der HIV-Infektion, sowie deren Einfluss auf die Expression des CD226 auf Lymphozyten.

Georgios, Sogkas (PhD MD. M.S.): Novel aspects of calcium signaling and myeloid cell activation in acute inflammation.

Lu, I-Na (PhD M.Sc. Biotechnology): Incomplete immunological reconstitution of naïve T cell compartment after antiretroviral treatment (ART) in HIV-1 infection.

Pollak, Johannes (Dr. med.): Polymorphismen des HLA-E und die Deletion des NKG2C sind nicht mit SLE und HIV-Infektion assoziiert.

Wigand, Jonas Florian (Dr. med.): Natural Killer Group 2-C und Immunoglobulin-like Transcript 6: genetische Assoziation mit Spondyloarthritis und Arthritis psoriatica.

Wissenschaftspreise

Baerlecken, Niklas (Dr. med.): Chugai Science Award für Rheumatologie.

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, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates 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.

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): Leiter der Klinischen Forschergruppe 250, Präsident der Deutschen AIDS Gesellschaft, Ad hoc Gutachter für die DFG und HW&J Hector Stiftung Ad hoc Gutachter für *J Infect Dis*, *Eur J Immunol*, *Diabetes*, *AIDS*, *HIV Medicine*, *Clin Infect Dis*, *Antivir Ther* und andere Editorial Board von *AIDS*, *Antiviral Therapy*, *HIV Medicine*, *Experimental Biology and Medicine*, *The Open AIDS Journals*, *The Open Virology Journals Panel Member for Treatment Guidelines* and Elected Member of the General assembly of the HIV European AIDS Clinical Society Member of NEAT, the European AIDS Treatment Network.

Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.): Medical Director bei Pharis GmbH, Hannover; Seniorprofessur an der Universität Ulm; Mitglied im Editorial Board bei *Cell and Tissue Research* sowie *Regulatory Peptides*.

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*, *European Journal of Immunology*, *Journal of Clinical Investigation*, *Journal of Immunology*, *Journal of Leukocyte Biology*, *Kidney International*, *Nature*, *Nature Drug Discovery*.

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo); Mitglied des Editorial Boards von *PLOSone* und des Review Editorial Boards von *Frontiers in NK Cell Biology*; Gutachter Medical Research Council (MRC); Reviewer für *PLOSone* als Editor; Reviewer für *Clinical Cancer Research*, *Immunology Letters*, *Journal of Molecular & Cellular Proteomics*.

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): DAIG: Sprecher der Arbeitsgruppe DRG; CLINSURV am Robert Koch Institut: Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates; Mitglied der Ständigen Fachkommission DRG an der Bundesärztekammer Berlin gemeinsam mit AWMF;

Fachgutachter für diverse wissenschaftl. Zeitschriften, u.a.: AIDS, PLOSone, HIV Clinical Trials, HIV-Medicine, DMW, Respiratory Medicine; Wissenschaftlicher Beirat und Organisationskomitee Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress, Juni 2013; Abstrakt-Reviewer für Internationale AIDS-Konferenz, Kuala Lumpur, 2013, Europ. AIDS-Kongress, Brüssel, 2013; Stellvertretender Sprecher der Sektion II des Senats der MHH seit 2009; Stellvertretendes Mitglied des Senats der MHH seit 2009.

Merkesdal, Sonja (Dr. med.): Editorial Boards: Case Reports in Rheumatology, Rehabilitation Research and Practice; Advisory Boards: Abbvie: Gesundheitsökonomische Expertenrunde seit 2009.

Patente

Witte, Torsten (Prof. Dr. med.) / Baerlecken, Niklas (Dr. med.): PCT/EP2013/074453 - Analysis for adult onset Stills disease.

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: nephrologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nephrologie.html

■ Keywords: Zebrafish, Proteinuria, Podocytes, Endothelial cells, Glycocalyx

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten 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/Reperfusionsschaden, 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

"Zebrafishing" for Novel Genes Relevant to the Glomerular Filtration Barrier

Chronic kidney disease (CKD) is a national and world healthcare priority. CKD is rarely detected early enough in patients, typically leads to kidney failure, and frequently requires therapy through dialysis or transplantation. Proteinuria is one of the clinical hallmarks when diagnosing CKD. The need for therapies is considerable; presently, we are only able to treat the sequel of CKD, hypertension, and metabolic disease. In order to discover novel therapeutic strategies, we have to understand the molecular mechanisms of the disease and identify novel targets.

The generation of a murine model used to identify mechanisms and novel genes relevant to CKD and proteinuria is time consuming, is very costly, yields only a small number of test subjects, and can have other serious shortcomings such as embryonic mortality and failure to generate phenotypes, or generate nonkidney specific phenotypes. However, zebrafish are an ideal model to screen novel genes relevant to glomerular filtration barrier function or proteinuria. Using zebrafish, we are able to screen entirely novel genes in 4-6 weeks in hundreds of live test subjects at a fraction of the cost of a mammalian model. Zebrafish develop from a fertilized egg to free-swimming larvae in only 48 hours and develop a fully functional kidney unit within 72 hours, and effects can be monitored within 2-3 days after fertilization. Protein production in zebrafish larvae can easily be influenced by specific gene knockdown or overexpression

techniques with a morpholino approach. However, proof of specific and definite alteration of protein expression level has to be given for each experiment. This paper covers these basic techniques and describes the zebrafish model as a simple and fast screening system to identify genes relevant for the integrity of the glomerular filtration barrier. Genes of interest are „knocked down“ by morpholino injections and are functionally characterized by (1) edema formation and (2) urinary albumin excretion. Using our approach the question of functional relevance for a given gene of interest can be answered within a time frame of 4-6 weeks, and this evidence can be the basis for further analysis in rodent models or human tissues.

Analysis of Renal Phenotypes: The Specificity of Generalized Edema

A first hint of a renal phenotype is the development of generalized edema in the zebrafish larvae. After injecting a morpholino or mRNA into the 1-2 cell stage zebrafish embryos, larval development is monitored for 120 hours postfertilization (hpf), and phenotype development and mortality are recorded. For uninjected wildtype and control (scrambled oligonucleotide) injected embryos, the percentage of fish that develop severe generalized edema should be significantly lower. If a high percentage (>40%) of embryos develop edema in the knockdown or overexpression group within the first 120 hpf, this could be a first indication of a renal phenotype. In contrast, nonspecific edema can be observed in small percentages (<3-5%) of uninjected genetically unmodified embryos.

We classify zebrafish embryo edema phenotypes for qualitative and quantitative analysis in a range from phenotype I (PI) to phenotype IV (PIV) (Figure 1). To ensure that the quality of the eggs did not influence the phenotype development, it is always important to have a significant number of uninjected wildtype fish from the same clutch that were used for a specific injection. Uninjected and control morpholino - injected fish should develop a healthy looking slim shape (PI phenotype). In contrast, if the genetic modification leads to an edema as part of the phenotype, a higher percentage of knockdown morpholino-injected fish will develop severe generalized edema with pericardial effusion and yolk sac edema (PII to PIV).

The edema in zebrafish may range from mild edema (PII phenotype) to severe (PIII) or extremely severe (PIV). However, edema is considered to be nonspecific, since a small percentage of wildtype fish develops mild edema as well as a sign of developmental defects, mostly in the cardiovascular system. If a significant portion of genetically modified fish develop edema, the phenotype can only be interpreted as a first hint that the kidney is affected due to multiple causes of fluid accumulation in one or more cavities of the body. Generalized edema can be due to a rise in hydrostatic pressure caused by cardiac failure, a decrease in plasma oncotic pressure within blood vessels in nephrotic syndrome, or liver failure. Proteinuria is responsible for the development of hypoproteinemia and decreased plasma oncotic pressure. Therefore, plasma water translocates from the intravascular space into the interstitial tissues. Thus, it is important to confirm that the edema detected in zebrafish embryos is related to kidney disease. To differentiate between cardiac and renal phenotype, we established the following screening assays for zebrafish.

Proteinuria Screening in Zebrafish

To establish that the observed edema phenotype is associated with the loss of high-molecular-weight proteins, we established novel assay systems: the tubular protein detection assay, the FITC labeled dextran assay (FITC-eye- assay), and the Tg(I-fabp:DBP-eGFP) assay (Fabp-eye-assay).

The zebrafish embryonic pronephros consists of two nephrons with glomeruli fused at the embryo midline and two pronephric tubules that connect the glomerulus to the pronephric ducts, that fuse just before the cloaca [1]. As in the mammalian kidney, the function of the pronephric tubules is to reabsorb essential proteins that are small enough to have passed through the glomerular filtration barrier. If the glomerular filtration barrier is compromised, normal or low-molecular-weight proteins as well as larger than 70 kD proteins can also pass through the glomerular filtration barrier and are then reabsorbed in the tubules. To document the reabsorption of high molecular weight proteins, the first assay we use is a tubular protein detection assay. We use the transgenic wt1b:EGFP zebrafish line that exhibits

two orthologs found in teleost species such as human Wilms tumor gene 1 (WT1), wt1a, and wt1b [2]. GFP expression in the wt1b:eGFP line can be observed in the pronephros starting at 17 hpf, at 35 hpf expression is detected in the pronephric glomeruli, tubules, and part of the ducts, and at 50 hpf the pronephros is fully functional and filtering blood. At this time the wt1b expression has migrated to the midline but has not fused, indicating that the expressing cells are found on the tubular pole of the glomerulus at the neck region of the proximal tubule [3]. GFP labeled Wt1b in the tubules of a 72-hour-old zebrafish is an excellent model to observe reabsorption of proteins in the tubules.

Tubular Protein Detection Assay. To perform the tubular assay Wt1b:EGFP, zebrafish are mated, and the gene of interest morpholinos and the control solution are injected as described previously. The chorions are removed from the embryos manually with forceps at 48 hpf, and the embryos are ready for cardinal vein injection at 72 hpf. The anesthetized fish are positioned dorsally in a v-shaped agarose injection- mold. A 70 kDa rhodamine-labeled dextran is injected into the cardiac venous sinus. After injection, the embryos are moved into fresh embryo raising medium (ERM) and allowed to recover from anaesthesia. Embryos are placed in the 28.5°C incubator until imaging at 120 hpf. For imaging, the embryos are reanesthetized and imaging can be performed in live animals with a confocal microscope. If the glomerular filter has a barrier defect, significant amounts of red-fluorescent 70 kD rhodamine-dextran will be detectable inside the green fluorescent proximal tubular cells. This assay has several advantages: the fish are still alive and developing so imaging can be performed before or after the 120hpf time point, tubules can be examined for glomerular leakage; normal development and the fusing zebrafish pronephros can be documented. Documenting the fusion of the pronephros is an important control, since severe developmental defects can be the sign of a developmental phenotype that affects normal kidney development.

Fluorescence Eye Assays. For differentiation between cardiac renal origin of the observed edema and we established eye assay models for indirect measuring of the integrity of the glomerular filtration barrier. Both systems share the concept that under normal conditions high-molecular-weight plasma proteins are retained in the circulation of the fish. If these plasma proteins are fluorescence labeled, they can be monitored over the retinal vessel plexus as representative locations for systemic fluorescence. A decreasing fluorescence level in the eye (e.g., after morpholino gene knockdown) supports our hypothesis of leakiness of the glomerular filtration barrier with loss of (fluorescence labeled) high-molecular-weight protein into the water. We use two different eye assay systems to detect if high-molecular-weight molecules pass through the glomerular filtration barrier: the FITC-eye-assay and FABP-eye-assay.

For the FITC assay, AB zebrafish can be mated, and the collected embryos are injected with both a targeted morpholino and a control morpholino at the 1-2 cell stage as described above. Dechorionated embryos at 48hpf are then anesthetized and prepared for cardinal vein injection as described above. In this assay, we inject the fish with 4.6 nL of 70 kD FITC labeled dextran, allow them to recover and transfer them individually with 200 µL of ERM into a 96 well plate, and maintain in a 28.5°C incubator. At 24 and 48 hours postinjection (hpi), images of the retinal vessel plexus of anesthetized fish are captured using an inverted microscope. The maximum fluorescence intensity is analyzed using the NIH ImageJ program in the fish retinal pupil [46]. We observe that fluorescence levels from 24 to 48 hpi uninjected wild type and control morpholino-injected fish remain steady or even increase. Increased intensity is likely to be due to continual uptake of the 70 kDa dextran [4]. However, if a genetically modified fish demonstrates a significant decrease in fluorescence intensity at 24-48hpi, this indicates that the glomerular filtration barrier is compromised and is allowing the 70 kDa proteins to pass through (Figure 2). This technique can be used for morpholino injected as well as for any mutant fish line that has to be tested.

Tg(l-fabp:DBP:EGFP) fish, which were initially generated to visualize the blood brain barrier in vivo are used in the Fabp-eye-assay [5]. These fish express a vitamin D binding protein fused with the enhanced green fluorescent protein (DBP-EGFP) under the control of the liver-type fatty acid binding protein (l-fabp) promoter [5]. The DBP-eGFP fusion protein has a molecular weight of approximately 78 kDa. Serial images of the retinal vessel plexus show a steady

increase of fluorescence levels at 96 hpf, 120 hpf, and 144 hpf in a nonmorpholino-injected Fabp Tg fish. Similar to the assays above, the fish are mated and the eggs are injected at the 1-2 cell stage with a targeted morpholino or control morpholino and allowed to grow. A second injection step is not necessary in this fish line, making them a convenient model system to study effects in knockdown or overexpression systems. Following the imaging protocol used in the FITC assay, images of the eye are taken at 96, 120, and 144 hpf and analyzed using Image J. In contrast to the increasing fluorescent levels seen in the uninjected wild types and control morpholino-injected fish, the experimental morpholino-injected fish show a lower overall fluorescence that barely increases over time (Figure 3).

The FITC and the Fabp-eye-assay systems both have advantages and disadvantages when compared with each other. The advantage of the Fabp-eye-assay is that cardinal vein injection is not performed. This injection takes practice to be accurate, creates a danger to the fish such that it can be harmed or die in the process, and is even a great challenge in knockdown or overexpression studies that create severe edema. The advantages of the FITC-eye-assay are that it can be performed on any strain of fish where the FABP-eye-assay is dependent on the Fabp transgenic fish and that the genetically mutant fish can be screened [6].

We propose that, using the aforementioned techniques, it is possible to screen a large variety of genes in a short period of time and make solid statements regarding whether these genes are involved in the integrity of the glomerular filtration barrier. This screening system can be a helpful tool to discover novel genes, save time and resources and reduce the number of experimentally used rodents. Using these techniques, until now we were able to identify more than 25 novel genes formerly not described in glomerular biology (7).

1. I. A. Drummond, A. Majumdar, H. Hentschel et al., "Early development of the zebrafish pronephros and analysis of mutations affecting pronephric function," *Development* 1998, vol. 125, no. 23, pp. 4655-4667
2. F. Bollig, R. Mehringer, B. Perner et al., "Identification and comparative expression analysis of a second wt1 gene in zebrafish," *Developmental Dynamic* 2006, vol. 235, no. 2, pp. 554-561
3. B. Perner, C. Englert, and F. Bollig, "The Wilms tumor genes wt1a and wt1b control different steps during formation of the zebrafish pronephros," *Developmental Biology* 2007, vol. 309, no. 1, pp. 87-96
4. D.M.Hentschel, M.Mengel, L.Boehmeetal., "Rapid screening of glomerular slit diaphragm integrity in larval zebrafish," *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 2007, vol. 293, no. 5, pp. F1746-F1750
5. J. Xie, E. Farage, M. Sugimoto, and B. Anand-Apte, "A novel transgenic zebrafish model for blood-brain and blood-retinal barrier development," *BMC Developmental Biology* 2010, vol. 10, article 76
6. S. Ashworth, B. Teng, J. Kaufeld et al., "Cofilin-1 inactivation leads to proteinuria - studies in zebrafish, mice and humans," *PLoS one*, vol. 5, no. 9, 2010.
7. Kirsch T, Kaufeld J, Korstanje R, Hentschel DM, Staggs L, Bollig F, Beese M, Schroder P, Boehme L, Haller H, Schiffer M. Knockdown of the hypertension-associated gene NOSTRIN alters glomerular barrier function in zebrafish (*Danio rerio*). *Hypertension* 2013 Oct;62(4):726-30.

Nils Hanke, Lynne Staggs, Patricia Schroeder, Jennifer Litteral, Michaela Beese, Susanne Fleig, Jessica Kaufeld, Cornelius Pauli, Adina Agustian, Hermann Haller, Mario Schiffer

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.), Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH, MDIBL

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle des Endothels bei akuten und chronischen Nieren- und Gefäßkrankungen

■ 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 und fehlgeleitete Regenerationsmechanismen der Altersniere

■ Projektleitung: Schmitt, Roland (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Diverse MHH-interne, nationale und internationale Kooperationen; Förderung: DFG, SFB 738, Fritz Thyssen-Stiftung

Regulation von Entzündungsprozessen bei Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Intern, HiLF, MHH, DFG

Vaskuläre Biologie

■ Projektleitung: Doumler, Inna (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: BMBF, DFG, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Nephrologische Intensivtherapie/Pharmakokinetik

■ Projektleitung: Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Diverse MHH-interne Kooperationen und nationale Kooperationen 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

Akutes Nierenversagen und Transplantatabstoßung - experimentelles Mausmodell

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Chronisches Nierenversagen und Complement

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klos, Andreas (Prof. Dr.) Medizinische Mikrobiologie; Förderung: BMBF

Funktionelles MRT zur Charakterisierung von Nierenerkrankungen - klinische und experimentelle Untersuchungen

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hüper, Katja (Dr. med.) Radiologie; Förderung: DFG

Mechanismen der therapieresistenten Hypertonie

■ Projektleitung: Menne, Jan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF

Mechanismen der akuten und chronischen Transplantatrejektion

■ Projektleitung: Einecke, Gunilla (PD Dr. med.); Förderung: SFB, IFB-Tx, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Das Angiopoietin / Tie2 System im Kontext endothelialer Dysfunktion

■ Projektleitung: David, Sascha (Dr. med.); Förderung: DFG, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Industrie

Myeloische Zelldifferenzierung in der ischämischen Neovaskularisierung: Regulation von Makrophagensubset durch die Notch Signaltransduktion

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Targeted delivery of Notch ligands for therapeutic arteriogenesis

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: München, Heidelberg; Förderung: BMBF, DFG

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

Originalpublikationen

Anaraki PK, Patecki M, Larmann J, Tkachuk S, Jurk K, Haller H, Theilmeier G, Dumler I. Urokinase Receptor Mediates Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells and Vascular Calcification via the Complement C5a Receptor. *Stem Cells Dev* 2014;23(4):352-362

Bahser N, Godehardt E, Hess AP, Blume C. Examination of Intrarenal Resistance Indices Indicate the Involvement of Renal Pathology as a Significant Diagnostic Classifier of Preeclampsia. *Am J Hypertens* 2013;DOI: 10.1093/ajh/hpt233

Behnert A, Fritzier MJ, Teng B, Zhang M, Bollig F, Haller H, Skoberne A, Mahler M, Schiffer M. An anti-phospholipase A2 receptor quantitative immunoassay and epitope analysis in membranous nephropathy reveals different antigenic domains of the receptor. *PLoS One* 2013;8(4):e61669

Bertram A, Haesel SS, Hadem J, Hoepfer MM, Gottlieb J, Warnecke G, Kaschinski S, Hafer C, Kühn-Velten WN, Günther D, Kielstein JT. Tissue concentration of paraquat on day 32 after intoxication and failed bridge to transplantation by extracorporeal membrane oxygenation therapy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:45-6511-14-45

Bertram A, Ivanyi P, Hafer C, Matthias K, Peest D, Ganser A, Schmidt BM. High cut-off dialysis as a salvage therapy option in high-dose methotrexate chemotherapy? *Ann Hematol* 2013;DOI: 10.1007/s00277-013-1909-8

Bröcker V, Hirzallah M, Gwinner W, Bockmeyer CL, Wittig J, Zell S, Agustian PA, Schwarz A, Ganzenmüller T, Zilian E, Immenschuh S, Becker JU. Histopathological and clinical findings in renal transplants with Banff type II and III acute cellular rejection without tubulointerstitial infiltrates. *Virchows Arch* 2014;464(2):203-211

Bröcker V, Pfaffenbach A, Habicht A, Chatzikyrou C, Kreipe HH, Haller H, Scheffner I, Gwinner W, Zilian E, Immenschuh S, Schwarz A, Horn PA, Heinemann FM, Becker JU. Beyond C4d: the ultrastructural appearances of endothelium in ABO-incompatible renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(12):3101-3109

Chatzikyrou C, Menne J. Diabetes. Legacy effects of RAS blockade in diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(10):566-568

Clajus C, Kühn-Velten WN, Schmidt JJ, Lorenzen JM, Pietsch D, Beutel G, Kielstein JT. Cotrimoxazole plasma levels, dialyzer clearance and total removal by extended dialysis in a patient with acute kidney injury: risk of under-dosing using current dosing recommendations. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:19-6511-14-19

Dejaco C, Duftner C, Al-Massad J, Wagner AD, Park JK, Fessler J, Aigelsreiter A, Hafner F, Vega S, Sterlacci W, Grubeck-Loebenstain B, Tzankov A, Ness T, Boiardi L, Salvarani C, Schirmer M. NKG2D stimulated T-cell autoreactivity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1852-1859

Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Devenci M, Duzova A, Krmar RT, Litwin M, Niemirska A, Oguz B, Schmidt BM, Sözeri B, Querfeld U, Melk A, Schaefer F, Wühl E, 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013;62(3):550-556

Ge S, Hertel B, Koltsova EK, Sörensen-Zender I, Kielstein JT, Ley K, Haller H, von Vietinghoff S. Increased atherosclerotic lesion formation and vascular leukocyte accumulation in renal impairment are mediated by interleukin-17A. *Circ Res* 2013;113(8):965-974

Halloran PF, Pereira AB, Chang J, Matas A, Picton M, De Freitas D, Bromberg J, Seron D, Sellares J, Einecke G, Reeve J. Microarray diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplant biopsies: an international prospective study (INTERCOM). *Am J Transplant* 2013;13(11):2865-2874

Halloran PF, Pereira AB, Chang J, Matas A, Picton M, De Freitas D, Bromberg J, Seron D, Sellares J, Einecke G, Reeve J. Potential impact of microarray diagnosis of T cell-mediated rejection in kidney transplants: The INTERCOM study. *Am J Transplant* 2013;13(9):2352-2363

Hanke N, Staggs L, Schroder P, Litteral J, Fleig S, Kaufeld J, Pauli C, Haller H, Schiffer M. „Zebrafishing“ for novel genes relevant to the glomerular filtration barrier. *Biomed Res Int* 2013;2013:658270

Hartleben B, Widmeier E, Suhm M, Worthmann K, Schell C, Helmstädter M, Wiech T, Walz G, Leitges M, Schiffer M, Huber TB. aPKC λ /iota and aPKC ζ Contribute to Podocyte Differentiation and Glomerular Maturation. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):253-267

Hoehlig K, Maasch C, Shushakova N, Buchner K, Huber-Lang M, Purschke WG, Vater A, Klussmann S. A Novel C5a-neutralizing Mirror-image (I-)Aptamer Prevents Organ Failure and Improves Survival in Experimental Sepsis. *Mol Ther* 2013;21(12):2236-2246

Hueper K, Gutberlet M, Rong S, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F. Acute Kidney Injury: Arterial Spin Labeling to Monitor Renal Perfusion Impairment in Mice-Comparison with Histopathologic Results and Renal Function. *Radiology* 2014;270(1):117-124

Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B, Wacker F, Reiche D. Assessment of impaired vascular reactivity in a rat model of diabetic nephropathy: effect of nitric oxide synthesis inhibition on intrarenal diffusion and oxygenation measured by magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(10):F1428-35

Hueper K, Rong S, Gutberlet M, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology

- after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol* 2013;48(12):834-842
- Kirsch T, Kaufeld J, Korstanje R, Hentschel DM, Staggs L, Bollig F, Beese M, Schroder P, Boehme L, Haller H, Schiffer M. Knockdown of the hypertension-associated gene NOSTRIN alters glomerular barrier function in zebrafish (*Danio rerio*). *Hypertension* 2013;62(4):726-730
- Kiyani Y, Limbourg A, Kiyani 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
- Kiyani Y, Tkachuk S, Hilfiger-Kleiner D, Haller H, Fuhrman B, Dumler I. oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4. *J Mol Cell Cardiol* 2013;66C:72-82
- Klima L, Kawecka-Jaszcz K, Stolarz-Skrzypek K, Menne J, Fijorek K, Olszanecka A, Wojciechowska W, Bilo G, Czarnecka D. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers. *Kardiol Pol* 2013;71(9):917-923
- Kousoulas L, Emmanouilidis N, Gwinner W, Klempnauer J, Lehner F. High-urgency renal transplantation: indications and long-term outcomes. *J Transplant* 2013;2013:314239
- Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Weissenborn K, Barg-Hock H, Bara C, Einhorn I, Haverich A, Haller H. Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study. *Transplantation* 2013;96(3):316-323
- Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2169-2181
- Melk A, Schildhorn C, Hömme M, Knoch M, Schmidt BM, Serth J, Scherer S, Döhler B, Opelz G. Association of single nucleotide polymorphisms on chromosome 9p21.3 with cardiovascular death in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95(7):928-932
- Menne J, Shushakova N, Bartels J, Kiyani Y, Laudeley R, Haller H, Park JK, Meier M. Dual inhibition of classical protein kinase C-alpha and protein kinase C-beta isoforms protects against experimental murine diabetic nephropathy. *Diabetes* 2013;62(4):1167-1174
- Modde F, Agustian PA, Wittig J, Dämmrich ME, Forstmeier V, Vester U, Ahlenstiel T, Froede K, Budde U, Wingen AM, Schwarz A, Lovric S, Kielstein JT, Bergmann C, Bachmann N, Nagel M, Kreipe HH, Bröcker V, Bockmeyer CL, Becker JU. Comprehensive analysis of glomerular mRNA expression of pro- and antithrombotic genes in atypical haemolytic-uremic syndrome (aHUS). *Virchows Arch* 2013;462(4):455-464
- Naik MG, Heller KM, Arns W, Budde K, Diekmann F, Eitner F, Fischereder M, Gossmann J, Heyne N, Morath C, Riestler U, Gwinner W, Steffen Jürgensen J. Proteinuria and sirolimus after renal transplantation: a retrospective analysis from a large German multicenter database. *Clin Transplant* 2014;28(1):67-79
- Neudoerfl C, Mueller BJ, Blume C, Daemen K, Stevanovic-Meyer M, Keil J, Lehner F, Haller H, Falk CS. The Peripheral NK Cell Repertoire after Kidney Transplantation is Modulated by Different Immunosuppressive Drugs. *Front Immunol* 2013;4:46
- Neumann CL, Wagner F, Menne J, Brockes C, Schmidt-Weitmann S, Rieken EM, Schettler V, Hagenah GC, Matzath S, Zimmerli L, Haller H, Schulz EG. Body weight telemetry is useful to reduce interdialytic weight gain in patients with end-stage renal failure on hemodialysis. *Telemed J E Health* 2013;19(6):480-486
- Pape L, Lämmermühle J, Oldhafer M, Blume C, Weiss R, Ahlenstiel T. Different models of transition to adult care after pediatric kidney transplantation: a comparative study. *Pediatr Transplant* 2013;17(6):518-524
- Peukert K, Wingender G, Patecki M, Wagner S, Schmitt R, Ge S, Schwarz A, Kronenberg M, Haller H, von Vietinghoff S. Invariant natural killer T cells are depleted in renal impairment and recover after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2013;DOI: 10.1093/ndt/gft495
- Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrkou C, Kauffmann W, Bara CL, Gottlieb J, Wenzel J, Manns MP, Wedemeyer H. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33(5):722-726
- Reising A, Sambale S, Donnerstag F, Schmidt JJ, Hafer C, Schmidt BM, Kielstein JT. Effect of isovolemic, isothermic hemodialysis on cerebral perfusion and vascular stiffness using contrast computed tomography and pulse wave velocity. *PLoS One* 2013;8(2):e56396
- Schmitt C, Raggub L, Linnenweber-Held S, Adams O, Schwarz A, Heim A. Donor origin of BKV replication after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2014;59(2):120-125
- Schock-Kusch D, Geraci S, Ermeling E, Shulhevich Y, Sticht C, Hesser J, Stsepankou D, Neudecker S, Pill J, Schmitt R, Melk A. Reliability of transcutaneous measurement of renal function in various strains of conscious mice. *PLoS One* 2013;8(8):e71519
- Schroeder C, Heusser K, Brinkmann J, Menne J, Oswald H, Haller H, Jordan J, Tank J, Luft FC. Truly Refractory Hypertension. *Hypertension* 2013;62(2):231-235
- Sörensen-Zender I, Beneke J, Schmidt BM, Menne J, Haller H, Schmitt R. Zinc-alpha2-glycoprotein in patients with acute and chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013;14:145-2369-14-145
- Sörensen-Zender I, Rong S, Susnik N, Lange J, Gueler F, Degen JL, Melk A, Haller H, Schmitt R. Role of fibrinogen in acute ischemic kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(5):F777-85
- Susnik N, Sörensen-Zender I, Rong S, von Vietinghoff S, Lu X, Rubera I, Tauc M, Falk CS, Alexander WS, Melk A, Haller H, Schmitt

R. Ablation of proximal tubular suppressor of cytokine signaling 3 enhances tubular cell cycling and modifies macrophage phenotype during acute kidney injury. *Kidney Int* 2014;DOI: 10.1038/ki.2013.525

Veldink H, Faulhaber-Walter R, Park JK, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger S, Schuett H, Haghikia A, Hilfiker-Kleiner D, Kielstein JT. Effects of chronic SDMA infusion on glomerular filtration rate, blood pressure, myocardial function and renal histology in C57BL6/J mice. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1434-1439

Vonberg RP, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, Belmar Campos C, Claussen K, Christner M, Cramer JP, Haller H, Hornef M, Fickenscher H, Fraedrich K, Knobloch JK, Kühbacher T, Manns MP, Nitschke M, Peters G, Pulz M, Rohde H, Roseland RT, Sayk F, Schaumburg F, Schöcklmann HO, Schubert S, Solbach W, Karch H, Suerbaum S. Duration of Fecal Shedding of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 in Patients Infected During the 2011 Outbreak in Germany: A Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1132-1140

Wang L, Ge S, Agustian A, Hiss M, Haller H, von Vietinghoff S. Surface receptor CD177/NB1 does not confer a recruitment advantage to neutrophilic granulocytes during human peritonitis. *Eur J Haematol* 2013;90(5):436-437

Weissenborn K, Bültmann E, Donnerstag F, Gieseemann AM, Götz F, Worthmann H, Heeren M, Kielstein J, Schwarz A, Lanfermann H, Ding XQ. Quantitative MRI shows cerebral microstructural damage in hemolytic-uremic syndrome patients with severe neurological symptoms but no changes in conventional MRI. *Neuroradiology* 2013;55(7):819-825

Worthmann H, Martens-Lobenhoffer J, Joumaah M, Li N, Lichtinghagen R, Hecker H, Kielstein JT, Ehrenreich H, Bode-Boger SM, Weissenborn K. Asymmetric Dimethylarginine in Response to Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator and Erythropoietin in Acute Stroke. *Stroke* 2013;44(8):2128-2133

Worthmann K, Leitges M, Teng B, Sestu M, Tossidou I, Samson T, Haller H, Huber TB, Schiffer M. Def-6, a novel regulator of small GTPases in podocytes, acts downstream of atypical protein kinase C (aPKC) lambda/iota. *Am J Pathol* 2013;183(6):1945-1959

Zell S, Schmitt R, Witting S, Kreipe HH, Hussein K, Becker JU. Hypoxia Induces Mesenchymal Gene Expression in Renal Tubular Epithelial Cells: An in vitro Model of Kidney Transplant Fibrosis. *Nephron Extra* 2013;3(1):50-58

Zender S, Nickeleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell* 2013;23(6):784-795

Übersichtsarbeiten

Beutel G, Kielstein JT, Ganser A. Thrombotische Mikroangiopathien. *Internist (Berl)* 2013;54(9):1070-1079

Chen S, Li N, Deb-Chatterji M, Dong Q, Kielstein JT, Weissenborn

K, Worthmann H. Asymmetric dimethylarginine as marker and mediator in ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2012;13(12):15983-16004

David S, Kumpers P, van Slyke P, Parikh SM. Mending leaky blood vessels: the angiotensin-Tie2 pathway in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345(1):2-6

Lukasz A, Beneke J, Menne J, Vetter F, Schmidt BM, Schiffer M, Haller H, Kumpers P, Kielstein JT. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with Shiga toxin mediated haemolytic uraemic syndrome (STEC-HUS). *Thromb Haemost* 2014;111(2):365-372

Rissland J, Kielstein JT, Stark K, Wichmann-Schauer H, Stümpel F, Pulz M. Der EHEC O104:H4 Ausbruch 2011 in Deutschland - Lektion gelernt?! *Gesundheitswesen* 2013;75(4):184-189

Abstracts

2013 wurden keine Abstracts publiziert.

Habilitationen

David, Sascha Igor (PD Dr. med.): Das endotheliale Angiotensin.

Schmitt Roland (PD Dr. med.): Mechanismen der epithelialen Tubulusschädigung und -reparatur im akuten Nierenversagen.

Promotionen

Denecke, Agnieszka (Dr. med.): Die Bedeutung von symmetrischem Dimethylarginin (SDMA) und asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) als Biomarker bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.

Dey, Hazra Emily (Dr. med.): Die Bestimmung zirkulierender Mikropartikel mit der Durchflusszytometrie: Einfluss unterschiedlicher Isolations- und Lagerungsprotokolle.

Egner, Nadine (Dr. med.): Telmisartan und Gefäßfunktion in diabetischen Patienten mit Hypertonie: Untersuchung zur Wirkung von Telmisartan auf Gefäßcompliance und Gefäßwiderstand.

Felix, Agnieszka Maria (Dr. med.): Phänotypisierung der CD73 Knockout Maus im Kontroll- und Glomerulonephritistier.

Förster, Katharina Angelika (Dr. med.): Der Einfluss präoperativer Serum-Harnsäurespiegel auf die Inzidenz eines akuten Nierenversagens nach Herzoperationen.

Ge, Shuwang (Dr. med.): Microparticle generation and leukocyte death in Shiga toxin mediated HUS.

Gerstein, Franziska (Dr. med.): Randomisierte prospektive klinische Studie zum Einfluss des Glucosegehaltes von Dialyselösungen auf den Langzeitverlauf bei Patienten nach Beginn der Peritonealdialyse.

Hodjat, Mahshid: Urokinase receptor in regulation of cellular senescence and DNA damage response: role for the ubiquitin-proteasomal system.

Jahr, Nicole (Dr. med.): Vergleich konventioneller vs. intensivierter Dialyse auf verschiedene Parameter der Organfunktion bei Intensivpatienten.

Susnik, Nathan David (Dr. rer. nat.): The role of proximal tubular suppressor of cytokine signalling 3 (socs-3) in acute kidney injury.

Veldink, Hendrik (Dr. med.): Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA): Marker der akuten Nierenfunktionsänderung beim Menschen; Effekte der chronischen Infusion bei der C57Bl6J-Maus.

Wagner, Kathrin-Kristin (Dr. med.): Dauerhafte Blockade des Angiotensin II Rezeptors reduziert den (intra)renalen vaskulären Widerstand bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II.

Walter, Clemens (Dr. med.): Endotheliale Dysfunktion und arterielle Gefäßwandhypertrophie bei Patienten mit verminderter Glukosetoleranz.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haller, Hermann (Prof. Dr. med.): DFG-Fachkollegium Gutachter im Medizinausschuss des Wissenschaftsrats WR.

Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.): Heisenberg Professur für Transplantationsnephrologie.

Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.): Teilherausgeber NDT (Nephrology, Dialysis, Transplantation).

Klinik für Pneumologie

■ Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte

Tel.: 0511/532-3531 • E-Mail: pneumologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pneumo.html

- Keywords: Lungen- und Bronchialerkrankungen, akutes Lungenversagen, Lungentransplantation, pulmonale Hypertonie, pulmonale Infektionserkrankungen, thorakale Tumoren

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
- Kardiopulmonale Interaktion, vor allem pulmonale Hypertonie
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), schweres Asthma
- interstitielle Lungenerkrankungen
- interventionelle Bronchologie
- Multimodale Therapie thorakaler Tumoren, vor allem des Bronchialcarcinoms
- Lungentransplantation und extrakorporale Lungenersatzverfahren

Schwerpunkt der experimentellen infektiologischen Forschung unter Leitung von U. Maus sind Pathomechanismen der akuten bronchopulmonalen Infektion. Neben einem BMBF geförderten Forschungsprojekt zur Signifikanz einer gesteigerten Cholesterolbiosynthese bei pneumogener Sepsis werden im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) weitere Arbeiten zur Prävention und Immunmodulation bei Pneumonie durchgeführt. In einem DFG-geförderten Projekt therapeutischen Effizienz neutraler Serinproteasen zur pulmonalen Infektabwehr mykobakterieller Infektionen in der Maus.

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 wurde hierbei der Zusammenhang zwischen Alpha-1-Antitrypsin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung erforscht.

M.M. Hoepfer leitet den Forschungsbereich pulmonale Hypertonie eigenverantwortlich und ist federführend an einer Reihe grosser Therapiestudien beteiligt. Ein besonderer Schwerpunkt ist die Entwicklung neuer Biomarker für die 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 genetischen Grundlagen der Endothelzellpathophysiologie bei pulmonaler Hypertonie in Stanford, USA.

H. Golpon ist in Zusammenarbeit mit der Klinik für Hämatologie/Onkologie und dem Bereich Thoraxchirurgie für die Behandlung thorakaler Tumoren zuständig. Wissenschaftlich steht dabei die genetische Regulation von pulmonalen Tumoren im Mittelpunkt.

Das Lungentransplantationprogramm (J. Gottlieb, in Zusammenarbeit mit der HTTG) beschäftigt sich mit Fragen

der chronischen Transplantatabstoßung. Die Pneumologie ist wesentlich im integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation beteiligt, zudem ist der Bereich Endstage Lung Disease ein wesentlicher Bestandteil des DZL.

Als Bridging-to-transplant Verfahren und neuerdings auch zur Überwindung des schweren akuten Lungenversagens wird klinisch und experimentell am Konzept eines Lungenersatzverfahrens gearbeitet; T. Fühner leitet die interventionelle Bronchoskopie, in der neben Stentverfahren bei verschiedenen Erkrankungen auch Verfahren zur nicht invasiven Volumenreduktion und Thermoablationsverfahren durchgeführt werden; V. Westerkamp ist für die Organisation des Lehrbetriebs der Klinik für Pneumologie verantwortlich; J. Freise leitet das Studienzentrum der Klinik für Pneumologie, in dem Phase II und III Studien für alle Indikationsbereiche in der Pneumologie durchgeführt werden.

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 Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) etabliert; T. Welte ist stellvertretender Vorsitzender des DZL und gleichzeitig im Beirat des DZIF; T. Welte ist zurzeit Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Stiftungsratsvorsitzender der Stiftung des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ); Er ist Sprecher des Fachkollegs 1 (Entzündung) der DFG.

Forschungsprojekte

Optimierung von MRT Techniken zur Darstellung entzündlicher Lungenerkrankungen

In einem gemeinsamen Forschungsprojekt der Klinik für Pneumologie mit der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie, welches im Rahmen des Deutschen Zentrum für Lungenforschung gefördert wird, wurde der Frage nachgegangen, welche MRT-Methoden sich besonders für die Erfassung entzündlicher Lungenveränderungen eignen. Dabei wurde zunächst bei Patienten mit allergischen Asthma bronchiale und gesunden Personen bronchoskopisch mittels segmentaler Allergenprovokation eine spezifische und streng lokalisierte Entzündung in verschiedenen Lungenarealen induziert. Durch Verwendung unterschiedlicher Allergenkonzentrationen konnte sowohl die Reproduzierbarkeit intraindividuell als auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung untersucht werden. Die Erfassung der pulmonalen Entzündungsvorgänge mittels MRT erfolgte vor sowie 6 und 24 Stunden nach segmentaler Allergenprovokation. Zusätzlich wurde die zelluläre Entzündungsantwort mittels bronchoaleolärer Lavage 24 Stunden nach Provokation untersucht. Es zeigte sich, dass die eosinophile Entzündung nach Allergenprovokation gut durch die MRT quantifizierbar war. Hierbei fand sich insbesondere eine T2-gewichtete Sequenz (TIRM = turbo-inversion recovery-magnitude MRI) geeignet, semiquantitativ die Entzündungsschwere anzuzeigen (Abbildung 1). Die Ergebnisse wurden kürzlich im *Am J Respir Crit Care Med* publiziert. Zukünftige Arbeiten beschäftigen sich mit der Detektion der Atemwegsentzündung bei nicht-allergischen Veränderungen und integrieren zusätzlich weitere Modalitäten der MRT-Bildgebung wie die Kontrastierung der Atemwege durch (hyperpolarisierte) Gase.

Weitere funktionelle Lungen MRT Techniken, wie z.B. T1 Mapping der Lunge unter Raumluft und 100% Sauerstoff, Fourier Dekomposition MRT und 4D dynamische Lungengewebesperfusion sind am Standort BREATH etabliert worden und kommen in verschiedenen Patientenkollektiven zur Anwendung (z.B. Patienten nach Lungentransplantation, Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, Patienten mit COPD oder Patienten mit Zystischer Fibrose), um neue Biomarker mit prognostischer Aussagekraft zu gewinnen und nichtinvasives Patientenmonitoring zu ermöglichen.

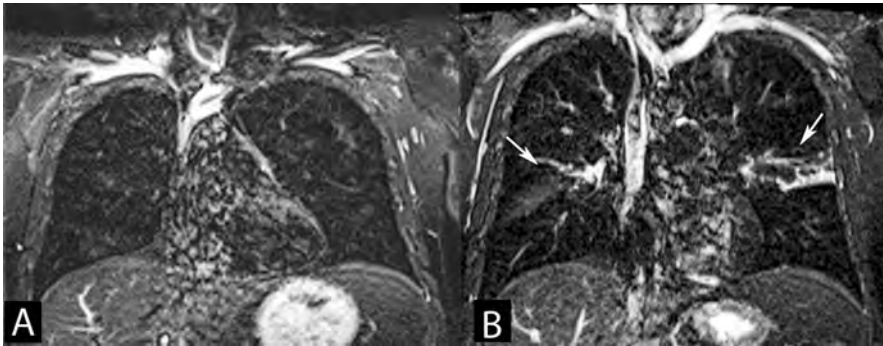


Abb. 1: Koronale TIRM MRT Bilder eines Patienten mit allergischem Asthma vor (a) und nach (b) segmentaler Allergenprovokation. Nach Allergenprovokation sind deutliche Infiltrate im Segment 4 rechts (TIRM-Score 3) und im Segment 4 links (TIRM-Score 4) zu sehen (Pfeile).

- Projektleitung: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Weitere Forschungsprojekte

Evaluierung der therapeutischen Effizienz neutraler Serinproteasen zur pulmonalen Infektabwehr mykobakterieller Infektionen in der Maus

- Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: DFG, MA-2583/2-1

Funktionelle Signifikanz einer gesteigerten Cholesterolsynthese in der Pneumokokken-Pneumonie bzw. pneumogenen Sepsis

- Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, 01K11010H

Acute Lung Injury/Pneumonie - Grundlagenforschung, Translationale Forschung und Präventive Strategien

- Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lohmeier, Jürgen, (Prof. Dr.), Uni Gessen; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Triggermechanismen der DPLD und epithelialen Apoptose Zelluläre Plastizität und Crosstalk in der DPLD

- Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Eickelberg, Oliver, (Prof. Dr.), HMGU München; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Mechanismen des BOS

- Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Warnecke, Gregor, (PD, Dr.), HTTG; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Präklinische Teststation: In vitro und in vivo Modelle zur Verbesserung der anti-Tb Therapie

- Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bange, Franz (Prof. Dr.), Institut für Mikrobiologie; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Studien über den Zusammenhang zwischen Alpha1-Antitrysin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

- Projektleitung: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 587, A18

Einführung von Standards zur bestmöglichen medizinischen Versorgung von Patienten mit erblichem Alpha1-Antitrypsin-Mangel in Mitteleuropa

■ Projektleitung: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.); Förderung: Leonardo da Vinci Partnerschaft, Projektnummer: 2011-1-PL1-LEO04

Kosten und Nutzen der individualisierten Medizin, Patientenpräferenzen: Ein Discrete-Choice-Experiment und Evaluation von Managed Care Programmen

■ Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Kooperationspartner: von der Schulenburg, Universität Hannover; Förderung: BMBF, 01 EH1201B

Charakterisierung des Bronchiolitis-Obliterans-Syndroms (BOS) nach Lungentransplantation (BOS-Follow-up)

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx, Projekt 35

Funktionelle Lungen-MRT für die Früherkennung der chronischen Lungentransplantatsabstoßung und pulmonale Graft-versus-Host-Disease (pulm. GvHd) durch Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS)

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Neue therapeutische Strategien zur Behandlung der neutrophilen Inflammation bei chronischer Transplantatdysfunktion nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Interaktion zwischen pulmonalem Surfactant-System und Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 587, Projekt B8

Randomisierte, multizentrische Studie bei Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil bei Patienten mit Pulmonal-arterieller Hypertonie, Phase III/IV

■ Projektleitung: Hoeper, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ambition-GlaxoSmithKline-Amb112565; Förderung: Industrie

Nicht randomisierte, nicht Placebo- kontrollierte, nicht verblindete multizentrische Phase II Studie zur Dosisfindung, Sicherheit und Verträglichkeit von BAY 63- 2521 bei Patienten mit Pulmonaler Hypertension

■ Projektleitung: Hoeper, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer 12166 - BAY 63-2521/12166; Förderung: Industrie

Phase IIIb Studie mit Riociguat für Patienten mit inoperabler CTEPH oder bei bestehender CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie

■ Projektleitung: Hoeper, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer 16097 - Bay 63-2521; Förderung: Industrie

Multizentrische Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem BAY 36- 2521 bei Patienten mit CTEPH

■ Projektleitung: Hoeper, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Chest II - BAYER - 65-2521/11349; Förderung: Industrie

Randomisierte, Placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase IV Studie, Wirksamkeit von Bosentan und Sildenafil in Kombination im Vergleich zur Monotherapie

■ Projektleitung: Hoeper, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Compass 2 - ACTELION- AC-052-414; Förderung: Industrie

Langzeitstudie zur Evaluation von Wirkung, Verträglichkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei Patienten mit CTEPH

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ambition- GlaxoSmithKline -Amb116457; Förderung: Industrie

Internationale, multizentrische, nicht kontrollierte Studie mit Riociguat bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie, die nur unzureichend mit PDE-5- Inhibitoren behandelt sind

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer -RESPITE; Förderung: Industrie

Multizentrische Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem BAY 36- 2521 bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Patent 2 - Bayer- 12935; Förderung: Industrie

Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit Verträglichkeit und Sicherheit von QTI571 (Imatinib) bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DDI QTI571/imatinib mesylate - Novartis - CQT1571A2102E1; Förderung: Industrie

Randomisierte, doppel- blinde, placebo- kontrollierte Studie mit Ambrisentan bei Patienten mit CTEPH

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ambition- GlaxoSmithKline -Amb115811; Förderung: Industrie

Langzeitstudie zur Evaluation von Sicherheit und Verträglichkeit von ACT-293987 bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Griphon - ACTELION - AC-065A303;; Förderung: Industrie

Randomisierte, doppelblinde, placebo- kontrollierte Phase IIa Studie zur Evaluation Wirksamkeit und Sicherheit bei der Therapie mit Tyrosinkinase- Inhibitor STI571 bei pulmonal- arterieller Hypertonie

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Imatinib- NOVARTIS - CSTI571E2203; Förderung: Industrie

Multizentrische Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von NS- 304 bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie Phase IIa

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: NS-304 - ACTELION - NS-304/-03; Förderung: Industrie

Randomisierte, doppel- blinde, Placebokontrollierte Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von ACT- 293987 bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Griphon - ACTELION - AC-065A302; Förderung: Industrie

Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und Verlauf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) - Teilprojekt 1 des Verbundes COSYCONET

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Uni Marburg, LMU, Uni Homburg, MHH, Biometrie; Förderung: BMBF, Kompetenznetzwerk Asthma/COPD (ASCONET)

Epidemiologische Studie zur Ambulant erworbenen Pneumonie- Kompetenznetzwerk CAPNETZ

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Charité Berlin, Uni Ulm; Förderung: CAPNETZ Stiftung

Prospektive, längsschnittliche, multizentrische Fall-Kohorten-Studie zur Progression der ambulant erworbenen Pneumonie (PROGRESS)

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Suttorp, Norbert, Charité Berlin; Förderung: BMBF

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, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Randomized, open-label, active-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas aeruginosa (TR02-108)

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Insmed Incorporated; Förderung: Industrie

Long Term Safety and Tolerability Study of Open Label Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas aeruginosa (TR02-110)

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Insmed Incorporated; Förderung: Industrie

A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, 3-Part Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/VX-770 Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508 del-CFTR Mutation

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Vertex; Förderung: Industrie

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und der Sicherheit von GS-6624 bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (RAINIER)

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: GILEAD; Förderung: Industrie

Investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis nationwide prospective registry

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: GWD-TU Dresden; Förderung: Industrie

Post-Authorisations Safety Study (PASS) of Esbriet™ (Pirfenidone): A Prospective Observational Registry to Evaluate Long-Term Safety in a Real-World Setting

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Intermune; Förderung: Industrie

Observational Study on Characterisation of 24h Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (ASSESS Study)

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Almirall; Förderung: Industrie

A Phase 3, Double-Blind, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating Repeated Courses of Aztreonam for Inhalation Solution/Aztreonam 75 mg Powder and Solvent for Nebuliser Solution in Subjects with non-CF Bronchiectasis and Gram-Negative Endobronchial Infection (AIR-BX2)

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: GILEAD; Förderung: Industrie

Multizentrische Observationsstudie zur Quantifizierung der Neutrophilen-Elastase-Aktivität in induziertem Sputum und zur Untersuchung weiterer Biomarkerkandidaten in biologischem Material (induziertes Sputum, Blut, Urin) von Bronchiectasispatienten

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer Health Care; Förderung: Industrie

An International, Multicenter, Retrospective Study of Clinical and Economic Outcomes of Nosocomial Pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Cubist Pharmaceuticals; Förderung: Industrie

Nichtinterventionelle Studie AVAILABLE- Avastin beim Lungenkarzinom

■ Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma; Förderung: Industrie

Nichtinterventionelle Studie- Erlotinib in der täglichen Routinebehandlung des NSCLC beim älteren Patienten (ELDER TAC)

■ Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma; Förderung: Industrie

Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene 12-monatige Phase III Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit bzgl. der Nierenfunktion von Everolimus in Kombination mit einer zentrumsspezifischen Standard-Immunsuppressions-Therapie bestehend aus CNI, Purinantagonist und Steroiden im Vergleich zu einer Dreifach-Standard-Immunsuppressions-Therapie bei lungentransplantierten Patienten.

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: 4EverLung, Novartis; Förderung: Industrie

Patienten mit idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen auf der Warteliste und nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: Intermune; Förderung: Industrie

Ex vivo Untersuchung der antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Effekte von Alpha1-Antitrypsin (AAT)

■ Projektleitung: Janciauskiene Sabina (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baxter, BT-11-000335; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Mirsaeidi M, Ramirez JA, Community Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Study Group. Outcomes in females hospitalised with community-acquired pneumonia are worse than in males. *Eur Respir J* 2013;41(5):1135-1140

Atanasova S, Hirschburger M, Jonigk D, Obert M, Petri K, Evers A, Hecker A, Schmitz J, Kaufmann A, Wilhelm J, Chakraborty T, Warnecke G, Gottlieb J, Padberg W, Grau V. A relevant experimental model for human bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(11):1131-1139

Baroke E, Gauldie J, Kolb M. New treatment and markers of prognosis for idiopathic pulmonary fibrosis: lessons learned from translational research. *Expert Rev Respir Med* 2013;7(5):465-478

Bauer TT, Welte T, Strauss R, Bischoff H, Richter K, Ewig S. Why do nonsurvivors from community-acquired pneumonia not receive ventilatory support? *Lung* 2013;191(4):417-424

Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, Eickelberg O, Ewert R, Gläser S, Gottlieb J, Grohe C, Kreuter M, Kroegel C, Markart P, Neurohr C, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Theile A, Wilke A, Wirtz H, Witt C, Worth H, Zabel P, Müller-Quernheim J, Costabel U. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2013;67(2):81-111

Bertram A, Haenel SS, Hadem J, Hoepfer MM, Gottlieb J, Warnecke G, Kaschinski S, Hafer C, Kühn-Velten WN, Günther D, Kielstein JT. Tissue concentration of paraquat on day 32 after intoxication and failed bridge to transplantation by extracorporeal membrane oxygenation therapy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:45-6511-14-45

Braune S, Kienast S, Hadem J, Wiesner O, Wichmann D, Nierhaus A, Simon M, Welte T, Kluge S. Safety of percutaneous dilatational tracheostomy in patients on extracorporeal lung support. *Intensive Care Med* 2013;39(10):1792-1799

Breitbart A, Scharf GM, Duncker D, Widera C, Gottlieb J, Vogel A, Schmidt S, Brandes G, Heuft HG, Lichtinghagen R, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J, Heineke J. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One* 2013;8(11):e80454

Burney P, Jithoo A, Kato B, Janson C, Mannino D, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, Tan W, Bateman E, Kocabas A, Vollmer WM, Gislason T, Marks G, Koul PA, Harrabi I, Gnatuc L, Buist S, for the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty-a BOLD analysis. *Thorax* 2013;DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460

Curths C, Wichmann J, Dunker S, Windt H, Hoymann HG, Lauenstein HD, Hohlfeld J, Becker T, Kaup FJ, Braun A, Knauf S. Airway

- hyper-responsiveness in lipopolysaccharide-challenged common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Clin Sci (Lond)* 2014;126(2):155-162
- Dalhoff K, Ewig S, Guideline Development Group, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer TT, von Baum H, Deja M, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Graben B, Höffken G, Kern W, Kramme E, Lange C, Lorenz J, Mayer K, Nachtigall I, Pletz M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schaumann R, Schreiter D, Schütte H, Seifert H, Sitter H, Spies C, Welte T. Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(38):634-640
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637
- Dierich M, Tecklenburg A, Fuehner T, Tegtbur U, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Gottlieb J. The influence of clinical course after lung transplantation on rehabilitation success. *Transpl Int* 2013;26(3):322-330
- Dinh QT, Heck S, Le DD, Bals R, Welte T. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von chronischem Husten: Neuronale Reflexe und Antitussiva. *Pneumologie* 2013;67(6):327-334
- Durando P, Faust SN, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2013;19 Suppl 1:1-9
- Ernst D, Greer M, Akmatova R, Pischke S, Wedemeyer H, Heiken H, Tillmann H, Schmidt R, Stoll M. Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study. *HIV Med* 2014;15(4):245-250
- Ewig S, Schaberg T, Welte T, Ficker JH, Pfeifer M, Schönhofer B. Interessenskonflikte in Leitlinien - wo stehen wir, wo wollen wir hin? *Pneumologie* 2013;67(1):13-15
- Fuehner T, Suhling H, Greer M, Wiesner O, Dierich M, Warnecke G, Haverich A, Welte T, Gottlieb J. Biodegradable stents after lung transplantation. *Transpl Int* 2013;26(7):e58-60
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C, CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):319-329
- Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ, PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):330-340
- Gottlieb J. Indikationen und Ergebnisse der Lungentransplantation bei idiopathischer Lungenfibrose. *Pneumologie* 2013;10(2):112-119
- Gottlieb J. Lungentransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(31-32):1585-1588
- Greer M, Dierich M, De Wall C, Suhling H, Rademacher J, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Ivanyi P, Buchholz S, Gottlieb J, Fuehner T. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. *Am J Transplant* 2013;13(4):911-918
- Griese M, Kappler M, Eismann C, Ballmann M, Junge S, Rietschel E, van Koningsbruggen-Rietschel S, Staab D, Rolinck-Werninghaus C, Mellies U, Köhnlein T, Wagner T, König S, Teschler H, Heuer HE, Kopp M, Heyder S, Hammermann J, Küster P, Honer M, Mansmann U, Beck-Speier I, Hartl D, Fuchs C, Glutathione Study Group, Hector A. Inhalation treatment with glutathione in patients with cystic fibrosis. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(1):83-89
- Hartog CS, Welte T, Schlattmann P, Reinhart K. Fluid replacement with hydroxyethyl starch in critical care-a reassessment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(26):443-450
- Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galie N, Gomez-Sanchez MA, Grimminger F, Gruüig E, Hassoun PM, Morrell NW, Peacock AJ, Satoh T, Simonneau G, Tapson VF, Torres F, Lawrence D, Quinn DA, Ghofrani HA. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127(10):1128-1138
- Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D42-50
- Hohlfeld JM, Sharma A, van Noord JA, Cornelissen PJ, Derom E, Towse L, Peterkin V, Disse B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol* 2014;54(4):405-414
- Janols H, Wullt M, Bergenfelz C, Björnsson S, Lickei H, Janciauskienė S, Leandersson K, Bredberg A. Heterogeneity among septic shock patients in a set of immunoregulatory markers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(3):313-324
- Janssen O, Schaumann F, Holz O, Lavae-Mokhtari B, Welker L, Winkler C, Biller H, Krug N, Hohlfeld JM. Low-dose endotoxin inhalation in healthy volunteers-a challenge model for early clinical drug development. *BMC Pulm Med* 2013;13:19-2466-13-19
- Jithoo A, Enright PL, Burney P, Buist AS, Bateman ED, Tan WC,

- Studnicka M, Mejza F, Gillespie S, Vollmer WM, BOLD Collaborative Research Group. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J* 2013;41(3):548-555
- Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, Müller M, Izykowski N, Hong J, Hong K, Kim SH, Dorsch M, Mahadeva R, Laenger F, Kreipe H, Braun A, Shahaf G, Lewis EC, Welte T, Dinarello CA, Janciauskiene S. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha-1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(37):15007-15012
- Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J, Brodt HR, Widmann T, Herrmann M, Meyer C, Welte T, Kern P, Haars U, Reuter S, Hübner I, Strauss R, Sinha B, Brunkhorst FM, Hellmich M, Fätkenheuer G, Kern WV, Seifert H, preSABATO study group. Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 2013;41(5):979-985
- Kaemmerer H, Gorenflo M, Hoyer M, Huscher D, Ewert P, Pittrow D. Pulmonalarterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern: Problemstellung und Versorgungslage. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(23):1247-1252
- Knobloch K, Joest B, Krämer R, Vogt PM. Cellulite and focused extracorporeal shockwave therapy for non-invasive body contouring: a randomized trial. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2013;3(2):143-155
- Kratzer A, Salys J, Nold-Petry C, Cool C, Zamora M, Bowler R, Koczulla AR, Janciauskiene S, Edwards MG, Dinarello CA, Taraseviciene-Stewart L. Role of IL-18 in second-hand smoke-induced emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;48(6):725-732
- Krug N, Gupta A, Badorrek P, Koenen R, Mueller M, Pivovarova A, Hilbert J, Wetzel K, Hohlfeld JM, Wood C. Efficacy of the oral chemoattractant receptor homologous molecule on T2 cells antagonist BI 671800 in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):414-419.e8
- Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Weissenborn K, Barg-Hock H, Bara C, Einhorn I, Haverich A, Haller H. Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study. *Transplantation* 2013;96(3):316-323
- Lauenstein HD, Quarcoo D, Welte T, Braun A, Groneberg DA. Expression of VPAC1 in a murine model of allergic asthma. *J Occup Med Toxicol* 2013;8(1):28-6673-8-28
- Litmathe J, Zardo P, Dickgreber N, May G, Sucker C, Fischer S. Severe ARDS Induced by Fusobacterial Infections: A Rare Clinical Presentation of Lemierre Syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61(8):754-757
- Lockett AD, Kimani S, Ddungu G, Wrenger S, Tuder RM, Janciauskiene SM, Petrache I. alpha(1)-Antitrypsin modulates lung endothelial cell inflammatory responses to TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49(1):143-150
- Lommatzsch M, Koschel D, Welte T. Allergologische Versorgung in Deutschland: ein Paradoxon. *Pneumologie* 2013;67(12):659-661
- Lorenz J, Bals R, Magnussen H, Pfeifer M, Randerath W, Steinkamp G, Taube C, Teschler H, Vogelmeier C, Welte T, Worth H. Expertentreffen obstruktive Atemwegserkrankungen: Kardiovaskuläre Aspekte der COPD. *Pneumologie* 2013;67(12):663-675
- Nickel NP, Lichtinghagen R, Golpon H, Olsson KM, Brand K, Welte T, Hoyer MM. Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2013;14(1):130
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoyer MM. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129(1):57-65
- Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34(5):681-688
- Orszag P, Disque C, Keim S, Lorenz MG, Wiesner O, Hadem J, Stiesch M, Haverich A, Kühn C. Monitoring of Patients Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation for Systemic Infections by Broad-Range rRNA Gene PCR Amplification and Sequence Analysis. *J Clin Microbiol* 2014;52(1):307-311
- Pepke-Zaba J, Hoyer MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013;41(1):8-9
- Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrikou C, Kauffmann W, Bara CL, Gottlieb J, Wenzel J, Manns MP, Wedemeyer H. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33(5):722-726
- Pletz MW, Michaylov N, Schumacher U, van der Linden M, Duesberg CB, Fuehner T, Klugman KP, Welte T, Makarewicz O. Antihypertensives suppress the emergence of fluoroquinolone-resistant mutants in pneumococci: an in vitro study. *Int J Med Microbiol* 2013;303(4):176-181
- Poplawska B, Janciauskiene S, Chorostowska-Wynimko J. Genetyczne warianty alfa-1 antytrypsyny - klasyfikacja i znaczenie kliniczne. *Pneumonol Alergol Pol* 2013;81(1):45-54
- Ringshausen FC, Apel RM, Bange FC, de Roux A, Pletz MW, Rademacher J, Suhling H, Wagner D, Welte T. Burden and trends of hospitalisations associated with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections in Germany, 2005-2011. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):231
- Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hämläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005-2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One* 2013;8(8):e71109
- Ringshausen FC, Nienhaus A, Schablon A, Torres Costa J, Knoop H,

Hoffmeyer F, Bünger J, Merget R, Harth V, Schultze-Werninghaus G, Rohde G. Frequent Detection of Latent Tuberculosis Infection among Aged Underground Hard Coal Miners in the Absence of Recent Tuberculosis Exposure. *PLoS One* 2013;8(12):e82005

Ringshausen FC, Welte T, Nienhaus A. Six simple questions contra the delay. *Eur Respir J* 2014;43(1):10-11

Sabina J, Tobias W. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: novel perspectives. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013;13(2):90-98

Schablon A, Peters C, Diel R, Diner G, Anske U, Pankow W, Ringshausen FC, Nienhaus A. Serial IGRA testing of trainees in the healthcare sector in a country with low incidence for tuberculosis - a prospective cohort study. *GMS Hyg Infect Control* 2013;8(2):Doc17

Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bhatnagar N, Bucher HC, Briel M. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health* 2013;8(4):1297-1371

Söffker G, Bhattarai M, Welte T, Quintel M, Kluge S. Einstellung des intensivmedizinischen Fachpersonals zur postmortalen Organspende in Deutschland: Ergebnisse einer Fragebogenerhebung auf dem 12. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109(1):41-47

Sommer W, Kühn C, Tudorache I, Avsar M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Warnecke G. Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(11):1065-1072

Stephan M, Suhling H, Schade J, Wittlake M, Tasic T, Klemann C, Pabst R, Jurawitz MC, Raber KA, Hoymann HG, Braun A, Glaab T, Hoffmann T, Schmiel A, von Hörsten S. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in an animal model of experimental asthma: a matter of dose, route, and time. *Physiol Rep* 2013;1(5):e00095

Stolz D, Kostikas K, Blasi F, Boersma W, Milenkovic B, Lacombe A, Louis R, Aerts JG, Welte T, Torres A, Rohde GG, Boeck L, Rakic J, Scherr A, Hertel S, Giersdorf S, Tamm M. Adrenomedullin refines mortality prediction by the BODE index in COPD - The „BODE-A“ index. *Eur Respir J* 2014;43(2):397-408

Suhling H, de Wall C, Rademacher J, Greer M, Boemke A, Dettmer S, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Gottlieb J. Low exercise tolerance correlates with reduced inspiratory capacity and respiratory muscle function in recipients with advanced chronic lung allograft dysfunction. *Transplantation* 2013;95(8):1045-1050

Suhling H, Rademacher J, Greer M, Haverich A, Warnecke G, Gottlieb J, Welte T. Inhaled colistin following lung transplantation in colonised cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42(2):542-544

Thiesen S, Janciauskiene S, Uronen-Hansson H, Agace W, Hagerkorp CM, Spee P, Hakansson K, Grip O. CD14hiHLA-DRdim

macrophages, with a resemblance to classical blood monocytes, dominate inflamed mucosa in Crohn's disease. *J Leukoc Biol* 2014;95(3):531-541

Wang T, Welte T. Role of natural killer and Gamma-delta T cells in West Nile virus infection. *Viruses* 2013;5(9):2298-2310

Welte T. Nosocomial infections - a present and future challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(38):625-626

Welte T. Progress means change: reflections on two articles about pleural disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(18):311-312

Winkler C, Hohlfeld JM. Surfactant and allergic airway inflammation. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13818

Übersichtsarbeiten

Hansmann G, Hoeper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42(3):580-583

Nienhaus A, Ringshausen FC, Costa JT, Schablon A, Tripodi D. IFN-gamma release assay versus tuberculin skin test for monitoring TB infection in healthcare workers. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11(1):37-48

Rademacher J, Ringshausen FC. Non-CF-Bronchiektasen mit Fokus auf die allergische bronchopulmonale Aspergillose. *Pneumologie* 2013;67(1):40-7; quiz 48-9

Ringshausen FC, Rohde GGU. Neue und seltene pneumotrope Viren. *Pneumologie* 2013;10(5):326-334

Welte T. Reply Antwort. *Pneumologie* 2013;67(5):301-302

Buchbeiträge, Monografien

Janciauskiene S, Wrenger S, Welte T. Immunoregulatory Properties of Acute Phase Proteins - Specific Focus on α 1-Antitrypsin. In: Janciauskiene S[Hrsg.]: *Acute Phase Proteins*. Rijeka: InTech, 2013. S. Chapter 1

Rademacher J, Ringshausen FC. Prevention and treatment of exacerbations of non-CF bronchiectasis. In: *European Respiratory Monograph.*, 2013. S. 127-136

Abstracts

2013 wurden 138 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Golpon, Heiko André (PD Dr. med.): Zelluläre und molekularbiologische Mechanismen des vaskulären Remodelings bei der pulmonalen Hypertonie.

Promotionen

Al-Omari, Mariam (PhD M.Sc. Biotechnology): Anti-inflammatory and immunomodulatory functions of alpha1-antitrypsin.

Bischof, Andrea (Dr. rer. nat. M.Sc.): Role of basophils in immunological memory responses to pneumococcal protein antigen and *S. pneumoniae* infections in mice.

Schurawlew, Alexander (Dr. med.): Langzeit-Effekte der kontinuierlichen

lichen i.v. Iloprost-Therapie bei IPAH-Patienten mit ausgeschöpfter nicht-parenteraler Medikation.

Sengpiel, Juliane (Dr. med.): Telekommunikation über Mobiltelefone in der Nachsorge nach Lungentransplantation.

Wissenschaftspreise

Jens Hohlfeld: Universal Allergen Particle Generation for Inhaled Allergen Challenges in the Fraunhofer Environmental Challenge Chamber (ECC) World Allergy Organisation Symposium on Immunotherapy and Biologics, Chicago, IL .

Auszeichnung

Eileen Frenzel: The role of α 1-Antitrypsin in inflammation: effects on Neutrophil adhesion and Neutrophil extracellular traps (NETs) formation ImmunoTools IT Box 139 Award.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Tobias Welte (Prof. Dr.): Chief Editor European Respiratory Monograph Associated Editor: European Respiratory Journal, Respiratory Medicine, Therapeutic Advances in Respiratory Disease Editorial Board: Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Deutsches Ärzteblatt, Der Internist.

Marius Hoepfer (Prof. Dr.): Associated Editor: European Respiratory Journal Editorial Board: American Journal Respiratory and Critical Medicine.

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christian Kratz

Tel.: 0511/532-6712 • E-Mail: kratz.christian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/245.html

■ Keywords: Krebsprädisposition, Keimbahnvarianten, Genomik von Leukemien

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Hämatologie & Onkologie wird maßgeblich durch die klinische und translationale Forschung, Epidemiologie und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämien und der angeborenen Erkrankungen mit erhöhtem Krebsrisiko 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.

Die Klinik beherbergt die AML-BFM Studienzentrale, die die Behandlung von Kindern und jugendlichen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in Deutschland und Europa koordiniert. Auch im Bereich der AML Grundlagenforschung beherbergt die Klinik international renommierte Arbeitsgruppen. Darüber hinaus sind eine Studie für Patienten mit Fanconi Anämie sowie für lymphoproliferative Erkrankungen nach Organtransplantation (PTLD) hier angesiedelt. Die Mitglieder der Klinik sind in vielfältigen Forschungsnetzwerken zum Teil federführend beteiligt. Der neueste Forschungsschwerpunkt befasst sich mit den genetischen Ursachen der akuten lymphoblastischen Leukämien.

Forschungsprojekte

Genetische Determinanten kindlicher Krebserkrankungen

In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns auf somatischer und Keimbahnebene mit der molekularen Charakterisierung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindes- und Jugendalter. Darüberhinaus gibt es einen wissenschaftlichen Schwerpunkt, der sich mit der Charakterisierung von Prädispositionssyndromen (z.B. Fanconi Anämie) gegenüber Krebserkrankungen beschäftigt.

Trotz erheblicher Fortschritte in der kideronkologischen Forschung (z.B. Therapieoptimierung, Tumorgenetik) verbleiben die Krebsursachen im Kindesalter bis heute weitestgehend unklar. Eine Ausnahme sind genetische Keimbahn-Varianten, die ursächlich an der Krebsentstehung beteiligt sind. Mittlerweile sind seit der Entdeckung des Retinoblastom-Gens (RB1) im Jahre 1986 über 100 krebsprädisponierende Gene, die zugleich ein definiertes Krebs-syndrom verursachen, identifiziert worden (Abbildung 1A).

Vielen pädiatrisch-onkologischen Erkrankungen liegt keine monogene Prädisposition zugrunde. Dennoch spielen auch bei diesen Patienten vererbte Krebsrisikoallele eine bedeutende Rolle. Multiple häufigere und schwächere Risikoallele wirken in einem polygenen System zusammen. Erst seit wenigen Jahren sind wir in der Lage, häufige niedrigpenetrante Risikoallele sicher zu identifizieren, und zwar mit Hilfe der agnostischen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS). Hierbei werden in auf Arraytechnologie basierenden Experimenten bei vielen hunderten von Patienten und mindestens entsprechend zahlreichen Kontrollpersonen teils mehrere Millionen Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) gleichzeitig genotypisiert. Aufgrund der multiplen Testungen werden nur solche SNPs als mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert angesehen, die insgesamt die sogenannte genomweite Signifikanzgrenze unterschreiten ($p < 5 \times 10^{-8}$). Dieses wird häufig erst mittels aufeinanderfolgender Analyseschritte in unabhängigen Kohorten erreicht, in denen nach initialer genomweiter Analyse die hoffnungsvollsten Kandidaten weiterverfolgt werden. Bisher wurden GWAS für mehrere kindliche Krebserkrankungen durchgeführt, insbesondere für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie

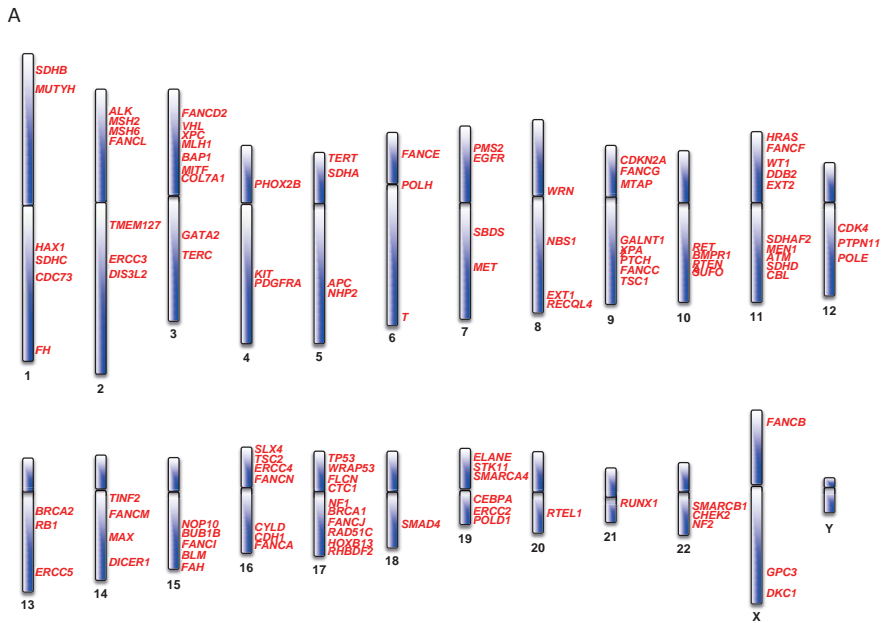


Abb. 1A: Gene, die bei hereditären Krebsyndromen mutiert sind (ohne verschiedene Gene für Immundefekte, die ebenfalls mit Malignomen einhergehen können).

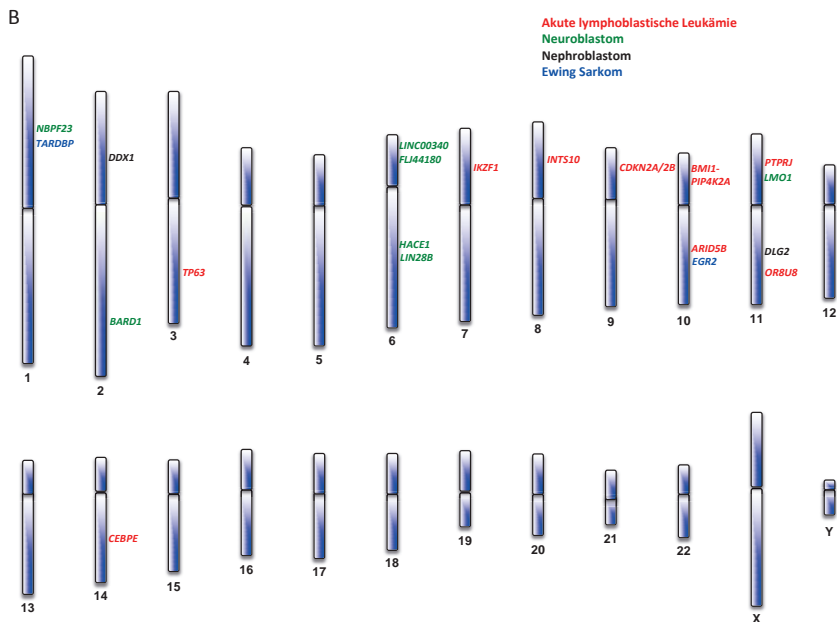


Abb. 1B: Durch GWAS identifizierte Risikoallele für verschiedene kindliche Krebserkrankungen.

(ALL), Neuroblastom, Wilms-Tumor und Ewing-Sarkom. (Abbildung 1B) zeigt die Gene, die bei diesen Untersuchungen identifiziert wurden. Bemerkenswerterweise betreffen die gefundenen Allele fast ausnahmslos biologisch plausible Signalwege. So liegen einige ALL-Risikoallele in oder bei Genen, die an der Entwicklung der Hämatopoese und deren Differenzierung beteiligt sind (z.B. ARID5B, IKZF1 und CEBPE) und zum Teil auch somatischer Mutation bei der assoziierten Erkrankung unterliegen (z.B. IKZF1 und CEBPE). Obwohl jedes einzelne Risikoallel das Krebsrisiko vergleichsweise gering erhöht, können mehrere Allele gemeinsam eine stärkere zu Krebs prädisponierende Wirkung haben. So wurde z.B. berechnet, dass Kinder mit sechs bis acht Risikoallelen in ARID5B, IKZF1, CEBPE und BMI1-PIP4K2A ein im Vergleich zu Kindern mit keinem oder einem Risikoallel ein neunfach erhöhtes ALL-Risiko haben. Wir gehen davon aus, dass wir momentan nur einen geringen Anteil der existierenden Risikoallele kennen. Um hier mit ausreichender statistischer Aussagekraft weiter voranzuschreiten, sind zukünftig größere Studien sowie Metaanalysen mit Zusammenschluss mehrerer Kohorten erforderlich. Auch bei der funktionellen Charakterisierung der bislang risikoassoziierten Allele stehen wir erst am Anfang. Ferner ist nicht klar, ob viele der bisher gefundenen Allele selbst einen Effekt haben, oder ob sie lediglich mit dem eigentlich kausalen Allel genetisch gekoppelt sind. Diesbezüglich sind ebenfalls weitere aufwendige Sequenzieranalysen erforderlich.

Neben den hochpenetranten seltenen Krebsrisiko-Allelen und den niedrigpenetranten häufigen Allelen gibt es auch niedrigpenetrante seltene Allele. Diese sind jedoch außerordentlich schwierig zu entdecken, da seltene Allele den GWAS-Ansätzen bisher entgehen. Wir wissen jedoch von der Existenz derartiger Allele, da es genetische Syndrome gibt, die mit einem nur leicht erhöhten Krebsrisiko assoziiert sind. Beispiele sind das Noonan Syndrom (PTPN11, KRAS, NRAS, SOS1, RAF1 und BRAF), das Weaver Syndrom (EZH2) und das Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrom (PHF6). Ohne das auffällige Erscheinungsbild der Patienten wären die Krebsfälle bei diesen Patienten als "sporadisch" eingeordnet worden. Die entsprechend mutierten Allele sind selten und - aus Sicht des Onkologen - niedrigpenetrant. Man kann davon ausgehen, dass es eine Reihe weiterer niedrigpenetranter seltener Krebsrisikoallele gibt, die nicht erkannt werden, da sie zu keinem auffälligen Erscheinungsbild führen.

Die meisten monogenen Krebsprädispositionssyndrome sind selten und es gibt wenige präzise Daten über exakte Häufigkeiten. Auch das Krebsrisiko in verschiedenen Lebensphasen, welches mit den diversen Krebsyndromen einhergeht, ist in vielen Fällen unklar. Daher sind Beobachtungsstudien, die den Verlauf und die Genotyp-Phänotyp-Korrelation der diversen Syndrome über einen langen Zeitraum hinweg untersuchen, von großer Bedeutung. Hingegen ist die Allelhäufigkeit von durch GWAS ermittelten Risikoallelen präzise bekannt, jedoch nur in den untersuchten ethnischen Gruppen. Allelfrequenzen unterscheiden sich in diversen Völkern erheblich. Diese Beobachtung erklärt zum Teil die sich stark voneinander unterscheidenden Inzidenzen einiger Krebserkrankungen in unterschiedlichen Populationen.

Aktuelle Projekte zum Thema:

European network for cancer research in children and adolescents (ENCCA): Im Rahmen dieses Projekts wird u.a. an einem Klassifikator für die Very High-Risk ALL (VHR-ALL) gearbeitet (somatische und Keimbahn Faktoren), der für eine frühe Identifizierung von ALL-Patienten dienlich sein soll, die unter Standardhochrisikotherapie einer ALL eine prognostisch extrem ungünstige anhaltende molekulare Persistenz von Leukämiezellen aufweisen. So identifizierte therapieresistente Patienten sollen zukünftig neuen Therapieansätzen zugeführt werden. Förderung: EU FP7 - network of excellence.

TRANSCALL: Translational Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: In diesem Projekt werden neue prognostische Biomarker (somatische und Keimbahn Faktoren) für die klinische Implementierung im Rahmen der ALL-Therapie validiert. Förderung: EU FP7 - ERA-NET on Translational Cancer Research (TRANSCAN).

ALLiance - Acute lymphoblastic leukemia (ALL) - individualized approaches by novel and concerted efforts. In diesem Konsortialprojekt soll zusammen mit internistischen Arbeitsgruppen ein pragmatischer Ansatz zur systematischen Imple-

mentierung individualisierter Therapie (basierend auf somatischen und Keimbahn Faktoren) der ALL entwickelt werden.

Fanconi Anemia Registry 01 - es handelt sich um eine Beobachtungsstudie zur Beschreibung des Krebsrisikos und des Risikos für benigne Komplikationen bei Patienten mit Fanconi Anämie.

■ Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.), Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schrappe, Martin (Prof. Dr. med.), Department of Pediatrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany, Eckert, Cornelia (Dr. rer. nat.), Pediatric Hematology and Oncology, Charité University Hospital, Berlin, Germany, Trka, Jan (Prof. Dr. med.), Childhood Leukaemia Investigation Prague (CLIP) and Department of Pediatric Hematology/Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University Prague, Prague, Czech Republic, Panzer-Grümayer, Renate (Prof. Dr. med.), St. Anna Children's Hospital and Children's Cancer Research Institute, Department of Pediatrics, Medical University Vienna, Vienna, Austria, Franke, André (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany, Basso, Giuseppe (Prof. Dr. med.), University of Padua, Department of Pediatrics "Salus Pueri", SSD Clinical and Experimental Hematology, Italy, Bourquin, Jean-Pierre (Prof. Dr. med.), University Children's Hospital, Zurich, Switzerland, Biondi, Andrea (Prof. Dr. med.), M. Tettamanti Research Center, Children's Hospital, University of Milan-Bicocca, Monza, Italy, Borkhardt, Arndt (Prof. Dr. med.), Department of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Heinrich-Heine- University, Dusseldorf, Germany, Izraeli, Shai (Prof. Dr. med.), Sheba Medical Center Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel Kulozik, Andreas (Prof. Dr. med.), Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany, Schmiegelow, Kjeld (Prof. Dr. med.), Departments of Pediatrics, The Juliane Marie Centre, The University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, Schüz, Joachim (Prof. Dr. rer. nat.), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, Korbel, Jan (Dr. rer. nat.), European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung, EU, BMBF

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

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: Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen: SA1371/1-2

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, Sachs, Ulrich, (Dr. med.), Universität Giessen; Förderung: DFG

Analyse nicht-kodierender RNAs als zentrale Regulatoren von Hämatopoese und Leukämogenese

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: DFG, (Emmy Noether-Programm)

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

Assessment of AML-associated antigens for targeted adoptive transfer of T cell precursors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med.), Heuser, Michael (PD. Dr. med.); Förderung: BMBF

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. nat.); Förderung: EU, FP7 HEALTH.2011.2.4.1-1, Grant agreement no: 278514

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 und Jugendlichen als Grundlage der individuellen Therapiestratifizierung - Etablierung der strukturellen, logistischen und datentechn. Voraussetzungen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (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, I Phase

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (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, II Phase

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Molekulare Charakterisierung von lincRNAs bei Down Syndrom assoziierter Leukämie

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Immunotherapy with CD19 ζ gene-modified T cell after transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: A European multicenter phase I/II clinical trial

■ Projektleitung: Rössig, Claudia (Prof. Dr. med.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen/ AML-BFM 2012

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Erste Basiserhebung zu Lebenssituation, Gesundheitszustand und Lebensqualität bei Überlebenden nach Krebs im Kindesalter in Deutschland

■ Projektleitung: Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

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

Allogene HLA-passende EBV-spezifische T-Zellen für Patienten mit EBV-assoziierten Tumoren nach Organtransplantation: Etablierung der GMP-konformen Herstellung und Planung einer klinischen Phase I/II Studie

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, IFB Transplantation

Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells for patients with EBV-associated post-transplant malignancies

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, IFB Transplantation II (IFB-Tx II)

Einzelanalyse der NPM1-FLT3-ITD positiven akuten myeloischen Leukämien bei Kindern

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Feuerhahn, Eva (Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

Generierung von humanen in vitro Modellen zur Analyse prädisponierender Faktoren für kindliche Leukämien mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (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.

Ped-PTLD 2013 - Register zur systematischen Erfassung, Dokumentation und Erforschung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD)

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

Einrichtung eines Referenzzentrums für die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (Ped-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 adenovirus-specific 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 Phase I/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. rer. nat.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Translational 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

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

Genetische Risikofaktoren für die Entstehung und das Therapieansprechen einer transplantations-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) bei Kindern und Jugendlichen nach Organtransplantation im Rahmen der Ped-PTLD-Pilot 2005 Studie und des Ped-PTLD Registers

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Mynarek, Martin (Dr. med.); Förderung: B. Braun Stiftung

International Phase III Study Gemtuzumab ozogamicin added to conventional chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Strukturbeihilfe für den Aufbau eines Netzwerks für die Versorgung schwerkranker Kinder und Jugendlicher

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Expression der G-CSF-Rezeptorisoform IV und damit einhergehende Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion bei der AML im Kindesalter als potenzielle Ursachen einer erhöhten Rezidivneigung nach G-CSF-Applikation

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Ehlers, Stephanie (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Überregionales Klinisch pädiatrisches Prüfzentrum; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Verbesserung der Betreuung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Torben Müller - Jugendkrebs Stiftung

Die Charakterisierung neuer Signalkaskaden in der Vermittlung von Antileukämieeffekten nach Knochenmarktransplantation: Untersuchungen zur Rolle der Protein-Tyrosin-Phosphatasen SHP-1 und SHP 2

■ Projektleitung: Kardinal, Christian (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Sicherheit in der Kinderonkologie. Aufbau und Entwicklung eines multiprofessionellen Trainings-Konzepts

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Aufbau eines besonderen Versorgungsangebotes für Krebspatienten in der Adoleszenz

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Leukämie-Forschungshilfe /Aktion für krebskranke Kinder e.V. Dachverband

Einfluss der CXCR4-Überexpression auf die extra, medullären Manifestationen der myelomonoblastären Leukämien

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Leukämieentwicklung bei jungen Säuglingen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Netzwerk Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Niedersachsen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Elternvereine (u.a. Hannover, Göttingen, Bremen, Minden, Lüchow etc.)

CSFR Modulation of CXCR4 expression by G-CSF in acute myeloid leukemia (AML). Role of G-isoforms

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

P53 acetylation in AML and its potential anti-leukemic effects imposed by inhibition of NAMPT/ Sirtuin pathway: implications towards treatment of AML

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Rolle der miRNA 125b in der Hämatopoese und Megakaryopoese in vitro

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Einsatz von Androgenen bei Fanconi Anämie: Retrospektive Analysen und Entwicklung von Richtlinien zur aktuellen Behandlung

■ Projektleitung: Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Förderung: Fanconi-Anämie-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 (Prof. 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: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Identification of novel mutations in pediatric AML patients using massively parallel sequencing technology

■ Projektleitung: 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 multi-disziplinären ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen im GroBraun 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.

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

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.)

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.

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

Einzelzellanalyse zur Charakterisierung der Leukämie-initiiierenden Zellpopulation bei der AML im Kindesalter

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Etablierung und Anwendung eines 8-Farbpanels bei der Diagnose und dem Monitoring der Akuten Myeloischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Beckman Coulter GmbH

Phase I Studie des AMD3100 in Kombination mit Catarabin, Fludarabin und liposomalen Daunorubicin bei Kindern mit rezidivierender/refraktärer AML im Kindesalter

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Krebs-Kinder in Not e.V.

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.); Förderung: CLS Behring

ReFacto AF PUP-Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

ReFacto AF PV-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

Ahaed-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Baxter Deutschland GmbH

Haemate P-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, von Willebrand Syndrom

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

Intersero-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Intersero

Epinine-Studie, Nicht-interventionelle multizentrische Studie zur Epidemiologie der Hämophilie B

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

WilQoL-Studie, Multizentrische nicht-interventionelle Studie zur Lebensqualität von Patienten mit von Willebrand Syndrom

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleitung: Moorthi, Christine (Dr. med.), Bremen; Förderung: Wermes, Cornelia (Dr. med.)

Diagnostische Unterstützung neuromuskulärer Erkrankungen durch den Einsatz von Fragebögen und künstlicher Intelligenz, Prospektive, multizentrische Evaluation eines Diagnose-Tools

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Genzyme GmbH

Fond für Zuwendungen diverser Geldgeber für die Forschungsaktivitäten der „AML-BFM Studiengruppe“

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Diverse

Industriestudien

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: MSD

Plerixafor

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Genzyme

Preclinical in vivo xenograft model in childhood AML/ adult AML

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Jan-Henning Klusmann (Dr. med.); Förderung: La Roche Inc.

Preisgelder, adolescents and young adults (AYA)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Diverse

Studie: International randomized phase 3 study on the treatment of children and adolescents with refractory or relapse acute myeloid leukemia. (Ped. Relapsed AML 2010/01)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH, PFIZER Pharma GmbH

Sunesis Pharmaceuticals Inc.

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Sunesis Pharmaceuticals Inc.

Das Pädiatrische Register für Stammzelltransplantation (PRST)

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: DRST, Mitgliedsbeiträge

Molecular analysis and diagnosis of severe congenital neutropenia (CN) and leukaemogenesis

■ Projektleitung: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.)

Pathophysiologic mechanisms in classical and newly defined forms of inherited thrombocytopenia

■ Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.)

TRANSCALL: Translational Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

■ Projektleitung: Stanulla, Martin, (Prof. Dr. med.); Förderung: European Community's 7th Framework Programme, ERA-NET on Translational Cancer Research (TRANSCALL)

p-medicine - From data sharing and integration via VPH models to personalized medicine

■ Projektleitung: Stanulla, Martin, (Prof. Dr. med.), Partner; Förderung: European Community's 7th Framework Programme, Grant agreement number 270089

Originalpublikationen

Aalbers AM, Calado RT, Young NS, Zwaan CM, Wu C, Kajigaya S, Coenen EA, Baruchel A, Geleijns K, de Haas V, Kaspers GJ, Kuijpers TW, Reinhardt D, Trka J, Zimmermann M, Pieters R, van der Velden VH, van den Heuvel-Eibrink MM. Telomere length and telomerase complex mutations in pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2013;27(8):1786-1789

Abramov D, Oschlies I, Zimmermann M, Konovalov D, Damm-Welk C, Wossmann W, Klapper W. Expression of CD8 is associated with

non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2013;98(10):1547-1553

Bandapalli OR, Zimmermann M, Kox C, Stanulla M, Schrappe M, Ludwig WD, Koehler R, Muckenthaler MU, Kulozik AE. NOTCH1 activation clinically antagonizes the unfavorable effect of PTEN inactivation in BFM-treated children with precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2013;98(6):928-936

- Berger M, Fernandez-Pineda I, Cabello R, Ramirez-Villar GL, Marquez-Vega C, Nustede R, Linderkamp C, Schmid I, Neth O, Graf N, de Agustin JC, von Schweinitz D, Lacher M, Hubertus J. The relationship between the site of metastases and outcome in children with stage IV Wilms Tumor: data from 3 European Pediatric Cancer Institutions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(7):518-524
- Blink M, Zimmermann M, Neuhoff CV, Reinhardt D, Haas VD, Hasle H, O'Brien MM, Stark B, Tandonnet J, Pession A, Tousovska K, Cheuk DK, Kudo K, Taga T, Rubnitz JE, Haltrich I, Balwierz W, Pieters R, Forestier E, Johansson B, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. Normal karyotype is a poor prognostic factor in Myeloid Leukemia of Down Syndrome: a retrospective international study. *Haematologica* 2014;99(2):299-307
- Bochennek K, Dantonello T, Koscielniak E, Claviez A, Dirksen U, Sauerbrey A, Beilken A, Klingebiel T. Response of children with stage IV soft tissue sarcoma to topotecan and carboplatin: a phase II window trial of the cooperative soft tissue sarcoma group. *Klin Padiatr* 2013;225(6):309-314
- Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, Krieger D, Oschlies I, Niggli F, Wrobel G, Attarbaschi A, Escherich G, Klapper W, Reiter A, Burkhardt B. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 2013;121(16):3153-3160
- Boztug H, Schumich A, Pötschger U, Mühlegger N, Kolenova A, Reinhardt K, Dworzak M. Blast cell deficiency of CD11a as a marker of acute megakaryoblastic leukemia and transient myeloproliferative disease in children with and without Down syndrome. *Cytometry B Clin Cytom* 2013;84(6):370-378
- Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R, Korbijn CM, Silverman LB, Schmiegelow K, Liang DC, Horibe K, Arico M, Biondi A, Basso G, Rabin KR, Schrappe M, Cario G, Mann G, Morak M, Panzer-Grumayer R, Mondelaers V, Lammens T, Cave H, Stark B, Ganmore I, Moorman AV, Vora A, Hunger SP, Pui CH, Mullighan CG, Manabe A, Escherich G, Kowalczyk JR, Whitlock JA, Zwaan CM. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123(1):70-77
- Bunse CE, Borchers S, Varanasi PR, Tischer S, Figueiredo C, Immenschuh S, Kalinke U, Köhl U, Goudeva L, Maecker-Kolhoff B, Ganser A, Blasczyk R, Weissinger EM, Eiz-Vesper B. Impaired Functionality of Antiviral T Cells in G-CSF Mobilized Stem Cell Donors: Implications for the Selection of CTL Donor. *PLoS One* 2013;8(12):e77925
- Cario G, Rhein P, Mitloehner R, Zimmermann M, Bandapalli OR, Romey R, Moericke A, Ludwig WD, Ratei R, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Schrappe M, Stanulla M, Karawajew L. High CD45 surface expression determines relapse risk in children with precursor B-cell and T-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica* 2014;99(1):103-110
- Chung CC, Kanetsky PA, Wang Z, Hildebrandt MA, Koster R, Skotheim RI, Kratz CP, Turnbull C, Cortesiss VK, Bakken AC, Bishop DT, Cook MB, Erickson RL, Fossa SD, Jacobs KB, Korde LA, Kraggerud SM, Lothe RA, Loud JT, Rahman N, Skinner EC, Thomas DC, Wu X, Yeager M, Schumacher FR, Greene MH, Schwartz SM, McGlynn KA, Chanock SJ, Nathanson KL. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2013;45(6):680-685
- Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, Mihal V, De Moerloose B, Jeison M, Rubnitz JE, Tomizawa D, Johnston D, Alonzo TA, Hasle H, Auvrignon A, Dworzak M, Pession A, van der Velden VH, Swansbury J, Wong KF, Terui K, Savasan S, Winstanley M, Vaitkeviciene G, Zimmermann M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Munster AML-study group. *Blood* 2013;122(15):2704-2713
- Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Fleischhack G, Graf N, Klingebiel T, Kremens B, Lehrnbecher T, von Neuhoff C, Ritter J, Sander A, Schrauder A, von Stackelberg A, Stary J, Reinhardt D. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122(11):37-43
- Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D. Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:579-86
- Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, Pillon M, Klapper W, Oschlies I, d'Amore ES, Reiter A, Woessmann W, Rosolen A. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2014;123(3):334-337
- de Rooij JD, Hollink IH, Arentsen-Peters ST, van Galen JF, Berna Beverloo H, Baruchel A, Trka J, Reinhardt D, Sonneveld E, Zimmermann M, Alonzo TA, Pieters R, Meshinchi S, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. NUP98/JARID1A is a novel recurrent abnormality in pediatric acute megakaryoblastic leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. *Leukemia* 2013;27(12):2280-2288
- Emmrich S, Katsman-Kuipers JE, Henke K, Khatib ME, Jammal R, Engeland F, Dasci F, Zwaan CM, den Boer ML, Verboon L, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Danen-van Oorschot AA, Fornerod M, Pieters R, Reinhardt D, Klusmann JH, van den Heuvel-Eibrink MM. miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with t(8;21). *Leukemia* 2013;DOI: 10.1038/leu.2013.357
- Escherich G, Zur Stadt U, Zimmermann M, Horstmann MA, CoALL study group. Clofarabine in combination with pegylated asparaginase in the frontline treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a feasibility report from the CoALL 08-09 trial. *Br J Haematol* 2013;163(2):240-247
- Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz CP, Ballmaier M. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat* 2013;34(6):905-914

- Ghosh A, Dogan Y, Moroz M, Holland AM, Yim NL, Rao UK, Young LF, Tannenbaum D, Masih D, Velardi E, Tsai JJ, Jenq RR, Penack O, Hanash AM, Smith OM, Piersanti K, Lezcano C, Murphy GF, Liu C, Palomba ML, Sauer MG, Sadelain M, Ponomarev V, van den Brink MR. Adoptively transferred TRAIL+ T cells suppress GVHD and augment antitumor activity. *J Clin Invest* 2013;123(6):2654-2662
- Ghosh A, Holland AM, Dogan Y, Yim NL, Rao UK, Young LF, West ML, Singer NV, Lee H, Na IK, Tsai JJ, Jenq RR, Penack O, Hanash AM, Lezcano C, Murphy GF, Liu C, Sadelain M, Sauer MG, Sant'angelo D, van den Brink MR. PLZF confers effector functions to donor T cells that preserve graft-versus-tumor effects while attenuating GVHD. *Cancer Res* 2013;73(15):4687-4696
- Gross B, Sgodda M, Rasche M, Schambach A, Göhring G, Schlegelberger B, Greber B, Linden T, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Improved generation of patient-specific induced pluripotent stem cells using a chemically-defined and matrigel-based approach. *Curr Mol Med* 2013;13(5):765-776
- Harder L, Eschenburg G, Zech A, Kriebitzsch N, Otto B, Streichert T, Behlich AS, Dierck K, Klingler B, Hansen A, Stanulla M, Zimmermann M, Kremmer E, Stocking C, Horstmann MA. Aberrant ZNF423 impedes B cell differentiation and is linked to adverse outcome of ETV6-RUNX1 negative B precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Exp Med* 2013;210(11):2289-2304
- Höchst B, Schildberg FA, Sauerborn P, Gäbel YA, Gevensleben H, Goltz D, Heukamp LC, Türler A, Ballmaier M, Gieseke F, Müller I, Kalff J, Kurts C, Knolle PA, Diehl L. Activated human hepatic stellate cells induce myeloid derived suppressor cells from peripheral blood monocytes in a CD44-dependent fashion. *J Hepatol* 2013;59(3):528-535
- Jonigk D, Izykowski N, Maegel L, Schormann E, Maecker-Kolhoff B, Laenger F, Kreipe H, Hussein K. MicroRNA expression in Epstein-Barr virus-associated post-transplant smooth muscle tumours is related to leiomyomatous phenotype. *Clin Sarcoma Res* 2013;3(1):9-3329-3-9
- Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, Gibson BE, Tamminga RY, Aleinikova O, Armendariz H, Dworzak M, Ha SY, Hasle H, Hovi L, Maschan A, Bertrand Y, Leverger GG, Razzouk BI, Rizzari C, Smisek P, Smith O, Stark B, Creutzig U. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31(5):599-607
- Lehmering K, Albert MH, Beier R, Beutel K, Gruhn B, Kröger N, Meisel R, Schulz A, Stachel D, Woessmann W, Janka G, Muler I. Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2014;99(1):180-184
- Maroz A, Stachorski L, Emmrich S, Reinhardt K, Xu J, Shao Z, Käbler S, Dertmann T, Hitzler J, Roberts I, Vyas P, Juban G, Hennig C, Hansen G, Li Z, Orkin S, Reinhardt D, Klusmann JH. GATA1s induces hyperproliferation of eosinophil precursors in down syndrome transient leukemia. *Leukemia* 2013;DOI: 10.1038/leu.2013.373
- Meissner B, Bartram T, Eckert C, Trka J, Panzer-Grümayer R, Hermanova I, Ellinghaus E, Franke A, Möricke A, Schrauder A, Teigler-Schlegel A, Dörge P, von Stackelberg A, Basso G, Bartram CR, Kirschner-Schwabe R, Bornhäuser B, Bourquin JP, Cazzaniga G, Hauer J, Attarbaschi A, Izraeli S, Zaliava M, Cario G, Zimmermann M, Avigad S, Sokalska-Duhme M, Metzler M, Schrappe M, Koehler R, Te Kronnie G, Stanulla M. Frequent and sex-biased deletion of SLX4IP by illegitimate V(D)J-mediated recombination in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hum Mol Genet* 2014;23(3):590-601
- Migliorini G, Fiege B, Hosking FJ, Ma Y, Kumar R, Sherborne AL, da Silva Filho MI, Vijaykrishnan J, Koehler R, Thomsen H, Irving JA, Allan JM, Lightfoot T, Roman E, Kinsey SE, Sheridan E, Thompson P, Hoffmann P, Nothen MM, Muhleisen TW, Eisele L, Zimmermann M, Bartram CR, Schrappe M, Greaves M, Stanulla M, Hemminki K, Houlston RS. Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood* 2013;122(19):3298-3307
- Morgan MA, Markus B, Hermkens M, Damm F, Reinhardt D, Zimmermann M, Thol F, Bunke T, Bogoeva D, Reuter CW, de Haas V, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM, Reinhardt K. NADH dehydrogenase subunit 4 variant sequences in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2013;161(6):891-895
- Möricke A, Lauten M, Beier R, Odenwald E, Stanulla M, Zimmermann M, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M. Prediction of outcome by early response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:S50-6
- Mynarek M, Bettini da Cunha Riehm C, Brinkmann F, Weissenborn K, Tell-Lüersen M, Heuft HG, Maecker-Kolhoff B, Sykora KW. Normalisierung intrazerebraler Blutflussgeschwindigkeiten, Schlaganfallprophylaxe und verbesserte Lungenfunktion durch Stammzelltransplantation bei Kindern mit Sichelzellanämie. *Klin Padiatr* 2013;225(3):127-132
- Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, Mielke C, Gonnemann A, Beier R, Sauer M, Eiz-Vesper B, Kohstall U, Sykora KW, Heim A, Maecker-Kolhoff B. Patient, Virus, and Treatment-Related Risk Factors in Pediatric Adenovirus Infection after Stem Cell Transplantation: Results of a Routine Monitoring Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(2):250-256
- Pecci A, Klersy C, Gresele P, Lee KJ, De Rocco D, Bozzi V, Russo G, Heller PG, Loffredo G, Ballmaier M, Fabris F, Beggato E, Kahr WH, Pujol-Moix N, Platokouki H, Van Geet C, Noris P, Yerram P, Hermans C, Gerber B, Economou M, De Groot M, Zieger B, De Candia E, Fraticelli V, Kersseboom R, Piccoli GB, Zimmermann S, Fierro T, Glembotsky AC, Vianello F, Zaninetti C, Nicchia E, Guthner C, Baronci C, Seri M, Knight PJ, Balduini CL, Savoia A. MYH9-Related Disease: A Novel Prognostic Model to Predict the Clinical Evolution of the Disease Based on Genotype-Phenotype Correlations. *Hum Mutat* 2014;35(2):236-247
- Peck RN, Smart LR, Beier R, Liwa AC, Grosskurth H, Fitzgerald DW, Schmidt BM. Difference in blood pressure response to ACE-Inhibitor monotherapy between black and white adults with arterial hypertension: a meta-analysis of 13 clinical trials. *BMC Nephrol* 2013;14:201-2369-14-201

- Radtke S, Zolk O, Renner B, Paulides M, Zimmermann M, Möricke A, Stanulla M, Schrappe M, Langer T. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013;121(26):5145-5153
- Ratei R, Schabath R, Karawajew L, Zimmermann M, Möricke A, Schrappe M, Ludwig WD. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:S34-9
- Schrappe M, Möricke A, Reiter A, Henze G, Welte K, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Gruhn B, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Debatin KM, Ratei R, Stanulla M, Beier R, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M. Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:S62-72
- Schultze-Florey RE, Graf N, Vorwerk P, Koscielniak E, Schneider DT, Kratz CP. DICER1 syndrome: a new cancer syndrome. *Klin Padiatr* 2013;225(3):177-178
- Schumacher FR, Wang Z, Skotheim RI, Koster R, Chung CC, Hildebrandt MA, Kratz CP, Bakken AC, Bishop DT, Cook MB, Erickson RL, Fossa SD, Greene MH, Jacobs KB, Kanetsky PA, Kolonel LN, Loud JT, Korde LA, Le Marchand L, Lewinger JP, Lothe RA, Pike MC, Rahman N, Rubertone MV, Schwartz SM, Siegmund KD, Skinner EC, Turnbull C, Van Den Berg DJ, Wu X, Yeager M, Nathanson KL, Chanock SJ, Cortessis VK, McGlynn KA. Testicular germ cell tumor susceptibility associated with the UCK2 locus on chromosome 1q23. *Hum Mol Genet* 2013;22(13):2748-2753
- Stankov MV, El Khatib M, Kumar Thakur B, Heitmann K, Panayotova-Dimitrova D, Schoening J, Bourquin JP, Schweitzer N, Leverkus M, Welte K, Reinhardt D, Li Z, Orkin SH, Behrens GM, Klusmann JH. Histone deacetylase inhibitors induce apoptosis in myeloid leukemia by suppressing autophagy. *Leukemia* 2014;28(3):577-588
- Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, Gonzalez A, Izraeli S, Janic D, Jazbec J, Konja J, Kaiserova E, Kowalczyk J, Kovacs G, Li CK, Magyaryos E, Popa A, Stark B, Jabali Y, Trka J, Hrusak O, Riehm H, Masera G, Schrappe M. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALLIC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174-184
- Stoddart MT, Connor P, Germeshausen M, Ballmaier M, Steward CG. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT) presenting as severe pancytopenia in the first month of life. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(9):E94-6
- Sukdolac C, Tischer S, Dieks D, Figueiredo C, Goudeva L, Heuft HG, Verboom M, Immenschuh S, Heim A, Borchers S, Mischak-Weissinger E, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(10):1480-1492
- Thol F, Bollin R, Gehlhaar M, Walter C, Dugas M, Suchanek KJ, Kirchner A, Huang L, Chaturvedi A, Wichmann M, Wiehlmann L, Shahswar R, Damm F, Göhring G, Schlegelberger B, Schlenk R, Döhner K, Döhner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutations in the cohesin complex in acute myeloid leukemia: clinical and prognostic implications. *Blood* 2014;123(6):914-920
- Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H, Hussein K. Risk factors and prognosis in T-cell posttransplantation lymphoproliferative diseases: reevaluation of 163 cases. *Transplantation* 2013;95(3):479-488
- van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F, De Lorenzo P, Te Kronnie G, Harrison CJ, Cave H, Trka J, Saha V, Schrappe M, Pieters R, Biondi A, Valsecchi MG, Stanulla M, den Boer ML, Cazzaniga G. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood* 2014;123(11):1691-1698
- Wieland I, Jack T, Seidemann K, Boehne M, Schmidt F, Happel CM, Koeditz H, Bertram H, Sasse M. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiol Young* 2013;1-7
- Zaliouva M, Zimmermann O, Dörge P, Eckert C, Möricke A, Zimmermann M, Stuchly J, Teigler-Schlegel A, Meissner B, Koehler R, Bartram CR, Karawajew L, Rhein P, Zuna J, Schrappe M, Cario G, Stanulla M. ERG deletion is associated with CD2 and attenuates the negative impact of IKZF1 deletion in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014;28(1):182-185
- Zietara N, Lyszkiewicz M, Witzlau K, Naumann R, Hurwitz R, Langemeier J, Bohne J, Sandrock I, Ballmaier M, Weiss S, Prinz I, Krueger A. Critical role for miR-181a/b-1 in agonist selection of invariant natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(18):7407-7412
- Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, van der Velden VH, Beverloo BB, den Boer ML, Pieters R, Reinhardt D, Dworzak M, Rosenberg J, Manos G, Agrawal S, Strauss L, Baruchel A, Kearns PR. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2460-2468

Übersichtsarbeiten

- Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R. Adoptive T-cell immunotherapy from third-party donors: characterization of donors and set up of a T-cell donor registry. *Front Immunol* 2012;3:410
- Emmrich S, Klusmann JH. Lange, nicht-kodierende RNAs als zentrale Regulatoren von Hamatopoese und Leukamogenese. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(24):1318-1321
- Hussein K, Maecker-Kolhoff B, Donnerstag F, Laenger F, Kreipe H, Jonigk D. Epstein-barr virus-associated smooth muscle tumours after transplantation, infection with human immunodeficiency virus and congenital immunodeficiency syndromes. *Pathobiology* 2013;80(6):297-301

Hussein K, Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients. *Pathobiology* 2013;80(6):289-296

Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTL? *Pediatr Nephrol* 2013;DOI: 10.1007/s00467-013-2622-5

Mynarek M, Schober T, Behrends U, Maecker-Kolhoff B. Post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:814973

Rossig C, Juergens H, Schrappe M, Moericke A, Henze G, von Stackelberg A, Reinhardt D, Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Gadner H, Mann G, Schellong G, Mauz-Koerholz C, Dirksen U, Bielack S, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, Calaminus G, Kaatsch P, Creutzig U. Effective childhood cancer treatment: the impact of large scale clinical trials in Germany and Austria. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1574-1581

Abstracts

2013 wurden 50 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dittrich, Tino (Dr. rer. nat.): Role of NAMPT/Sirt dependent deacetylation of tumor suppressors p53 and FOXO3a in AML cells.

Emmrich, Stephan (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): The significance of microRNAs for the development of pediatric acute myeloid leukemias.

Murugan, Dhaarini (PhD M.Sc.): IL-10 and IL-10R deficiency in very early onset inflammatory bowel disease: diagnosis and treatment.

Stipendien

Dasci, Ferhat (cand. med.): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit Fusionsproteinen.

Dertmann, Tobias (cand. med.): Identifikation spezifischer Gene der fetalen Hämatopoese.

Emmrich, Stephan (Dipl.-Biol.): miRNAs and their role in normal and malignant hematopoiesis.

Emmrich, Stephan (Dipl.-Biol.): Entschlüsselung der genetischen Interaktion von miR-99/100~125b Polycistronen in der akuten promyelozytären Leukämie.

Engeland, Felix (cand. med.): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit MLL-Translokationen.

Groß, Benjamin (Dr. rer. nat.): Technologies for the derivation and differentiation of pediatric induced pluripotent stem cells.

Henke, Kerstin (cand. med.): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit MLL-Translokationen.

Koch, Mia Lee (cand. med.): The role of ETS transcription factor Erg in homeostasis of hematopoietic and leukemic stem cells.

Pittermann, Erik (M.Sc.): Tracing transient stages of hematopoietic disorders using iPSC technology.

Schmidt, Franziska (cand. med.): Molekulare Charakterisierung differentiell regulierter lincRNAs in der Hämatopoese.

Streltsov, Alexandra (cand. med.): Molekulare Charakterisierung von lincRNAs bei Down Syndrom assoziierter Leukämie.

Verma, Kriti (M.Sc.): Role of TGF β signaling in the development of acute megakaryoblastic leukemia among children with Down syndrome.

Walter, Christiane (M.Sc.): Einzelzellanalyse zur Charakterisierung der Leukämie-initiierenden Zellpopulation bei der AML im Kindesalter.

Waack, Katharina: Zentrum für Forschungsförderung in der Pädiatrie.

Wissenschaftspreise

Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.): Förderpreis der Niedersächsischen Gesellschaft e.V. „Aufbau eines besonderen Versorgungsangebotes für Krebspatienten in der Adoleszenz“.

Stachorski, Lena (Dipl.-Biol.): "ASH Abstract Achievement Award" der American Society of Hematology.

Emmrich, Stephan (Dr. rer. nat.): "ASH Abstract Achievement Award" der American Society of Hematology.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kratz, Christian (Prof. Dr. med.): Professional Societies 2005 German Society of Pediatric Oncology and Hematology 2008 Faculty 1000 2009 American Society for Cancer Research Reviewer for Professional Journals: *Haematologica*, *Genes Chromosomes and Cancer*, *Pediatric Blood and Cancer*, *Clinical and Laboratory Haematology*, *Blood*, *Genetics in Medicine*, *Journal of Medical Genetics*, *Cellular and Molecular Life Science*, *Leukemia Research*, *Hematology/ASH Educational Handbook*, *Experimental Hematology*, *European Journal of Pediatrics*, *Journal of Clinical Genetics*, *International Journal of Andrology*, *Clinical Genetics*, *American Journal of Medical Genetics*, *Lancet*, *International Journal of Cancer*, *Human Molecular Genetics*.

Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

■ Direktor: Prof. Dr. Karl H. Welte

Tel.: 0511/532-6710 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • intranet.mh-hannover.de/12105.html

■ Keywords: Schwere kongenitale Neutropenie, Myelopoese, Granulopoese, Leukämogenese

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 neue Genmutationen identifiziert, die in der Entwicklung von Leukämien beteiligt sind (siehe ausführlicher Bericht). Weiter wurden mehrere neue und wichtige Signalwege in der Entwicklung myeloider Zellen und in der Leukämogenese identifiziert. Die Ergebnisse konnten in den hoch renommierten Journalen "Nature Medicine" und "Blood" veröffentlicht werden. 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, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (German Network on Congenital Bone Marrow Failure Syndromes) und der BMBF-geförderten Initiative für seltene Erkrankungen (E-Rare) der EU-Staaten.

Forschungsprojekte

Bortezomib Induces Granulocytic Differentiation of CD34+ Cells from Congenital Neutropenia Patients by Reversing Hyperactivate-STAT5a-Dependent Downregulation of LEF-1: possible clinical application of bortezomib for treatment of neutropenia

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) regulates the survival, proliferation, and maturation of granulocytic precursors. The G-CSF receptor (G-CSFR) is a member of the type I cytokine receptor family that triggers the phosphorylation of receptor-associated protein tyrosine kinases, including Janus kinase 1/2 (JAK1/2) and members of the Src kinase family (e.g., Lyn and Syk). The phosphorylation of these tyrosine kinases leads to the activation of a cascade of downstream effector molecules, such as STAT (signal transducer and activator of transcription) proteins, or causes recruitment of various adaptor proteins. These, in turn, mediate activation of downstream pathways, including phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt, Ras/Raf/MAPK (mitogen-activated protein kinase, and Nampt (nicotinamide phosphoribosyltransferase)/NAD⁺/SIRT1 (sirtuin 1).

STAT proteins STAT3 and STAT5 are robustly activated by G-CSFR, but in a different manner and serving different effector functions. STAT3 is activated in a sustained fashion, but activation of STAT5 is transient, with maximal activation levels occurring within 10 to 30 minutes. STAT5 is involved in the maintenance and expansion of human hematopoietic stem/progenitor cells and is crucial for cell survival and proliferation. In myeloid progenitors lacking both STAT5a and STAT5b, the clonal advantage conferred by mutant G-CSFR was found to be abrogated. Constitutive activation of STAT5 results in impaired *in vitro* myelopoiesis of human hematopoietic stem/progenitor cells in association with downregulation of myeloid-associated factors such as *C/EBP α* . Moreover, hyperactivation of STAT5 signaling has been implicated in various hematological malignancies, including BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia (CML) and acute myeloid leukemia (AML), and in myeloproliferative disorders, such as chronic myelomonocytic leukemia and polycythemia vera.

Severe congenital neutropenia (CN) is characterized by a maturation arrest of granulopoiesis at the promyelocytic stage. G-CSFR signaling is severely impaired in CN patients. CN patients show a response to G-CSF therapy; however, pharmacologically high doses of G-CSF (1–100 µg/kg body weight/day) are required to increase neutrophil counts. CN patients are at increased risk of developing AML (cumulative incidence, ~15–21%). Whether and how G-CSF affects this predisposition remains unclear. Long-term therapy with pharmacological doses of G-CSF or elevated levels of endogenous G-CSF in plasma of CN patients may cause genomic instability due to increased pressure on cell division and DNA replication. Moreover, G-CSF may lead to a preferential secondary outgrowth of pre-existing cell clones containing mutations, for example in the G-CSFR (CSF3R) gene. Hematopoietic cells from nearly 80% of CN patients who developed leukemia show truncations in the cytoplasmic region of the G-CSF receptor crucial for maturation signaling.

We have previously shown that the transcription factor LEF-1 (lymphoid enhancer-binding factor 1) plays a definitive role in G-CSF-triggered granulopoiesis. LEF-1 and its target genes, including the myeloid-specific transcription factor *C/EBP α* , are severely downregulated in promyelocytes of CN patients. However, the mechanism underlying LEF-1 downregulation have remained elusive. LEF-1 belongs to the LEF-1/TCF (T cell factor) family of high mobility group domain-containing transcription factors. Members of the LEF-1/TCF transcription factor family generally act through the canonical Wnt signaling pathway in a functional complex with β -catenin. Wnt/ β -catenin-independent stimuli, such as tumor growth factor (TGF)- β and Notch pathways, may also engage LEF-1. Among the proteins known to interact with LEF-1 are β -catenin, ALY, Pitx2, and Groucho/TLE. Interestingly, Nemo-like kinase (NLK) was shown to antagonize Wnt/ β -catenin signaling by interaction with LEF-1 and LEF-1 phosphorylation. Recent studies have demonstrated that NARF (NLK-associated ring finger protein) interacts with LEF-1, leading to LEF-1 ubiquitination and degradation via the proteasome pathway. Specifically, it was shown that NARF complexes with NLK under steady-state conditions and, in response to an unknown ligand, acts through activation of NLK to exert E3 ubiquitin-ligase activity toward LEF-1. Interestingly, Kojima et al. demonstrated that NLK is activated by G-CSF and interleukin (IL)-6 via STAT3. It has been shown that NLK interacts with STAT3 and that STAT3 activates NLK, serving as a scaffold between activated IL-6 and NLK. Whether hyperactivated STAT5 plays a similar scaffolding role in G-CSF-triggered NLK activation and NLK/NARF-mediated ubiquitination of LEF-1 is unclear.

The normal expression of LEF-1 in monocytes and lymphocytes, whose differentiation is unaffected in CN, suggests the presence of a granulopoiesis-specific mechanism downstream of G-CSF receptor signaling that leads to LEF-1 downregulation. We found that the levels of phosphorylated (activated) STAT5 were significantly elevated in unstimulated CD34+ cells from CN patients compared to those in healthy individuals; the relative increase was even greater in CN/AML patients. Stimulation with G-CSF induces phosphorylation of STAT5 in healthy individuals, an effect that was markedly higher in CN and CN/AML patients (Fig. 1a, b). Previously, we reported elevated levels of JAK2 in myeloid cells of CN patients. Here, we found diminished mRNA expression levels of SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) as well as elevated G-CSFR mRNA and protein expression in CN myeloid cells compared with healthy individuals, a result in line with elevated phospho-STAT5 (Fig. 1c, d). This enhanced phosphorylation, in turn, would be predicted to lead to STAT5 hyperactivation.

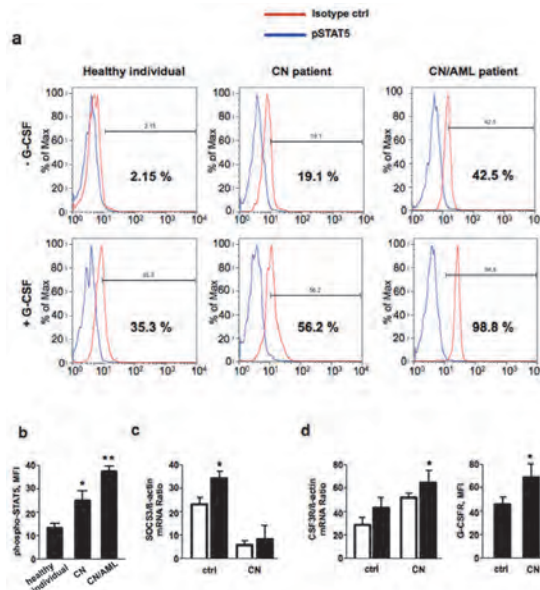


Fig 1: G-CSF-triggered phosphorylation of STAT5 is elevated in myeloid cells of CN patients; caSTAT5a inhibits mRNA expression of LEF-1 and its target gene C/EBP α . (a, b) The levels of phospho-STAT5 in myeloid cells were assessed by FACS analysis of CD34+ cells from healthy individuals (n = 4), CN patients harboring ELA2 (n = 3) or HAX1 (n = 3) mutations, and CN patients who developed AML (n = 3) after incubating with or without recombinant human G-CSF (10 ng/ml) for 10 min. Cells were immunostained with an anti-phospho-STAT5 (Y694) antibody and isotype control antibody. (a) Representative histograms showing phSTAT5 (blue) and isotype control (red) staining are depicted. (b) Bars show mean fluorescence intensity (MFI) of phospho-STAT5 (Y694) staining in CD34+ cells treated with G-CSF as described above. Data represent means \pm s.d. and are derived from two independent experiments, each in triplicate (*P < 0.05, **P < 0.01). (c) SOCS3 mRNA expression in CD33+ cells from G-CSF-treated healthy individuals (n = 3) and G-CSF-treated CN patients (n = 6) was measured by qRT-PCR. SOCS3 mRNA levels were normalized to those of β -actin and are presented as arbitrary units (AUs). Data represent means \pm s.d. and are derived from two independent experiments, each in triplicate (*P < 0.05). (d) G-CSFR mRNA and G-CSFR protein surface expression in CD33+ cells of G-CSF-treated healthy individuals (n = 3) and G-CSF-treated CN patients (n = 6). mRNA expression was measured by qRT-PCR. G-CSFR mRNA levels were normalized to those of β -actin and are expressed as AUs. Data represent means \pm s.d. and are derived from two independent experiments, each in triplicate (*P < 0.05).

We further investigated the effects of activated STAT5 on LEF-1 expression and functions in hematopoietic progenitor cells. We measured LEF-1 and C/EBP α mRNA levels in CD34+ hematopoietic progenitor cells transduced with retroviral constructs expressing (1) WT STAT5a; (2) caSTAT5a, containing H299 \rightarrow R and S711/716 \rightarrow F mutations (STAT5a1*6) and possessing constitutive tyrosine kinase activity; (3) STAT5a Y-F MUT, in which tyrosine 694 of WT STAT5a was mutated; or (4) control retrovirus (ctrl-rv). We found a dramatic downregulation of LEF-1 and C/EBP α in caSTAT5a-transduced cells compared to samples transduced with WT STAT5a, Y-F STAT5a MUT, or ctrl-rv constructs (Fig. 2a).

To analyze the effects of hyperactivated STAT5 on LEF-1 promoter activity, we generated a reporter gene construct comprising 4000 bp of the human LEF-1 promoter, which contains three STAT5 binding sites and five LEF-1 binding sites (Fig. 2b). Co-transfection of HEK293 cells with a LEF-1 expression plasmid and the LEF-1 promoter-luciferase reporter construct resulted in upregulation of LEF-1 promoter activity, confirming LEF-1 autoregulation (Fig. 2b). Co-transfection with caSTAT5a and LEF-1 expression plasmids inhibited LEF-1-dependent autoregulation of the LEF-1 promoter, whereas transfection with caSTAT5a alone had no effect (Fig. 2b). Moreover, co-transfection with WT STAT5a or STAT5a Y-F MUT had no inhibitory effect on LEF1-mediated LEF-1 promoter autoregulation (Fig. 2b).

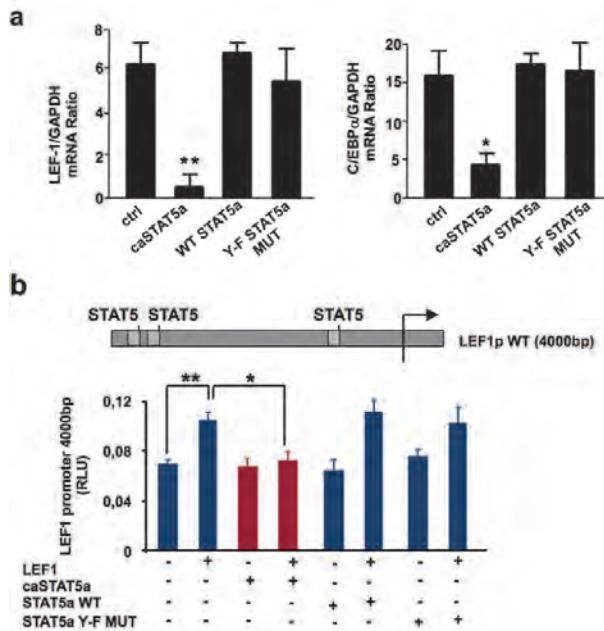


Fig. 2: caSTAT5a inhibits the transcriptional activity of the LEF-1 promoter. (a) CD34⁺ hematopoietic progenitor cells were transduced with a retroviral expression construct for caSTAT5a, WT STAT5a, STAT5a Y-F MUT, or ctrl-rv. After 60 hours of culture in X-VIVO 10 medium (Cambrex) supplemented with 20 ng/ml of interleukin-3 (IL-3), 20 ng/ml of IL-6, 20 ng/ml of thrombopoietin, 50 ng/ml of stem cell factor, 50 ng/ml of Flt3 ligand and 10 ng/ml of G-CSF, GFP-positive cells were sorted, and LEF-1 and C/EBP mRNA levels were measured by qRT-PCR. LEF-1 and C/EBP mRNA levels were normalized to those of GAPDH and are expressed as AU. G-CSFR surface expression was measured by FACS. Data represent means ± s.d. and are derived from two independent experiments, each in triplicate (*P < 0.05, **P < 0.01). (b) A LEF-1 reporter construct containing a 4000-bp upstream region of the LEF-1 gene harboring three binding sites identified in ChIP assays (top inset) was generated. The effects of exogenously expressed caSTAT5a, WT STAT5a, or STAT5a Y-F MUT on LEF-1 autoregulation were then tested in HEK293 cells co-transfected with the LEF-1 reporter construct. Data represent means ± s.d. and are derived from three independent experiments, each in triplicate (*P < 0.05, **P < 0.01).

We further demonstrated that constitutively active STAT5a (caSTAT5a) inhibited LEF-1-dependent autoregulation of the LEF-1 gene promoter by binding to the LEF-1 protein, recruiting NLK and the E3 ubiquitin-ligase NARF to LEF-1, leading to LEF-1 ubiquitination and a reduction in LEF-1 protein levels (Fig. 3).

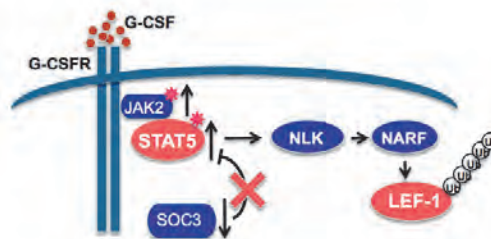


Fig. 3: Schematic representation of the caSTAT5a-dependent degradation of LEF-1 protein in myeloid cells of CN patients. In CN patients, daily treatment with high pharmacological doses with G-CSF results in hyperactivation of STAT5a by phosphorylation owing to elevated JAK2 and diminished SOCS3 expression levels. Hyperactivated STAT5 activates NLK, promoting NLK–NARF interactions and leading to recruitment of the NARF–NLK complex to LEF-1 protein and subsequent LEF-1 ubiquitination and degradation.

Intriguingly, the proteasome inhibitor bortezomib reversed the defective G-CSF-triggered granulocytic differentiation of CD34+ cells from CN patients in vitro, an effect that was accompanied by restoration of LEF-1 protein levels and LEF-1 mRNA autoregulation (Fig. 4 a, b). Taken together, our data define a novel mechanism of LEF-1 downregulation in CN patients via enhanced ubiquitination and degradation of LEF-1 protein by hyperactivated STAT5. Based on these findings, bortezomib could be applied by congenital neutropenia patients.

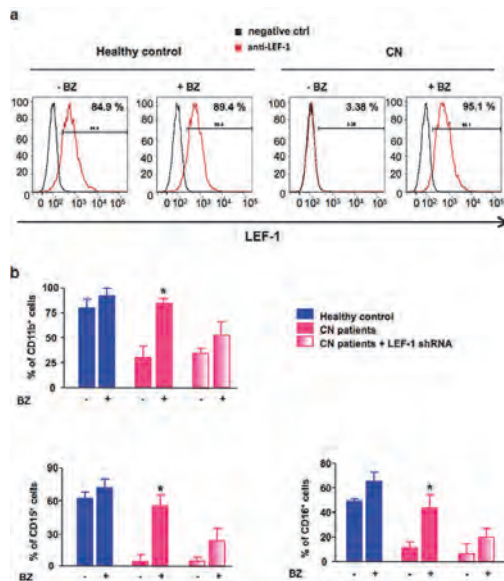


Fig. 4: Restoration of defective LEF-1 expression and activity by treatment of CN CD34+ progenitors with bortezomib. (a, b) In vitro G-CSF-triggered granulocytic differentiation of CD34+ cells from CN patients (CN) and healthy individuals was performed in the presence or absence of bortezomib (10 nM). (a) Intracellular expression levels of LEF-1 protein detected using FACS analysis, as described in Material and Methods. Representative histograms as well as percentages of positive cells are depicted. (b) Some cells from CN patients were transduced with lentivirus-based LEF-1 shRNA constructs. Surface expression of the granulocyte-specific markers, CD11b, CD15 and CD16, were assessed using FACS. Data represent means \pm s.d. and are derived from two independent experiments, each in duplicate (* $P < 0.05$).

■ Projektleitung: Prof. Julia Skokowa, MD, PhD; Kooperationspartner: Cornelia Zeidler SCNIR, Johann Meyer Department of Experimental Hematology, Malcolm A. S. Moore Cell Biology Program, Sloan-Kettering Institute, New York, NY, USA.; Förderung: Deutsche Krebshilfe, REBIRTH Cluster of Excellence MHH

Weitere Forschungsprojekte

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: Epigenetische Veränderungen zusätzlich zu ELANE-Mutationen

■ 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 (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

Severe Chronic Neutropenia International Registry

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dale, David, University of Washington, Seattle, USA; Förderung: National Institute of Health (NIH), USA

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.

Mechanismen der STAT5-Hyperphosphorylierung, des darauffolgenden Abbaus des LEF-1 Proteins und deren Rolle für die leukämische Transformation bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie und de novo AML

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Comparison of the hematopoietic differentiation of iPS cells generated from CN and CyN patients carrying same ELANE mutations

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

The role of LEF-1 transcription factor and its interaction partner HCLS1 in the inhibition of cellular senescence of leukemic cells

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Zuteilung von Rechenkottingent am HLRN: Sequence Search in Human Pedigrees with Familial Cancer Syndromes on Whole- and Exome Genome Scale

■ Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Ünalán, Murat (Dr. med., PhD); Förderung: HLRN - Norddeutscher Verbund zur Förderung des Hoch- und Höchstleistungsrechnens

Mechanisms of myeloid differentiation and leukemogenesis

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD); Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

Anschaffung von Chips für die Sequenzierung des menschlichen Genoms

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD); Förderung: Benekids e.V.

CHIP Sequenzierungsanalyse Genom-weiter genregulatorischer Effekte durch leukemogene Genmutationen bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie

■ Projektleitung: Ünalán, Murat (Dr. med.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Zytokin-Stipendium

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD); Förderung: Tumorzentrum der MHH

Originalpublikationen

Gupta K, Kuznetsova I, Klimenkova O, Klimiankou M, Meyer J, Moore MA, Zeidler C, Welte K, Skokowa J. Bortezomib induces granulocytic differentiation of CD34+ cells from congenital neutropenia patients by reversing hyperactivate-STAT5a-dependent downregulation of LEF-1. Blood 2014;DOI: 10.1182/blood-2012-09-456889

Hennig C, Ilginus C, Boztug K, Skokowa J, Marodi L, Szaflarska A, Sass M, Pignata C, Kilic SS, Caragol I, Baumann U, Klein C, Welte K, Hansen G. High-content cytometry and transcriptomic biomarker profiling of human B-cell activation. J Allergy Clin Immunol 2014;133(1):172-180

Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Gigina A, Hussein K, Zeidler C, Welte K, Skokowa J. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation. *Blood* 2014;123(8):1239-1249

Mörücke A, Lauten M, Beier R, Odenwald E, Stanulla M, Zimmermann M, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M. Prediction of outcome by early response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2013;225(Suppl 1):S50-6

Riehm H, Gadner H, Welte K. Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes-Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. *Klin Padiatr* 2013;225(Suppl. 1):S16-29

Schrappe M, Mörücke A, Reiter A, Henze G, Welte K, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Gruhn B, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Debatin KM, Ratei R, Stanulla M, Beier R, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M. Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr* 2013;225(Suppl 1):S62-72

Skokowa J, Welte K. Defective G-CSFR signaling pathways in congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(1):75-88, viii

Stankov MV, El Khatib M, Kumar Thakur B, Heitmann K, Panayotova-Dimitrova D, Schoening J, Bourquin JP, Schweitzer N, Leverkus M, Welte K, Reinhardt D, Li Z, Orkin SH, Behrens GM, Klusmann JH. Histone deacetylase inhibitors induce apoptosis in myeloid leukemia by suppressing autophagy. *Leukemia* 2014;28(3):577-588

Welte K. Forschung in der Pädiatrischen Hämatologie [Deutschland, 1970-2000]. *Klin Padiatr* 2013;225(Suppl. 1):S45-9

Zeidler C. Primäre und sekundäre Neutropenie. *Z Rheumatol* 2013;72(7):663-668

Abstracts

2013 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dittrich, Tino (Dr. rer. nat.): Role of NAMPT/Sirt dependent deacetylation of tumor suppressors p53 and FOXO3a in AML cells.

Wissenschaftspreise

Skokowa, Julia (Prof. Dr. med.): Zytokin-Preis.

Auszeichnungen

Welte, Karl (Prof. Dr. med.): Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.

Skokowa, Julia (Prof. Dr. med.): Auswahl für Best-of-ASH (American Society of Hematology).

Klimiankou, Maksim: ASH, Abstract Achievement Award.

Klimenkova, Olga: ASH, Abstract Achievement Award.

Samareh Abolhasani, Bardia: ASH, Abstract Achievement Award.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, Karl (Prof. Dr. med.): Mitglied des Hochschulrates der MHH; Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen José Carreras Leukämie Stiftung; Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.

Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD): Editorial Board Mitglied von *Blood Journal*; Reviewer *Nature Medicine* und *Blood*.

Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Philipp Beerbaum

Tel.: 0511/532-6751 • E-Mail: beerbaum.philipp@mh-hannover.de • kinderkardiologie.mh-hannover.de/

- Keywords: Arterial hypertension, aortic pulse wave velocity, magnetic resonance imaging, ultrasound, aortic stiffness, pulmonary arterial hypertension, vascular biology, sepsis, inflammation, congenital heart defects, congenital cardiovascular surgery, cardiac output, cardiac shunt, gender, developmental biology, competence network, right ventricular outflow tract, filtration, infusion, developmental biology, embryology

Forschungsprofil

Die Abteilung ist wissenschaftlich in mehreren Feldern aktiv. Mit der Berufung von Prof. Beerbaum und dem Start von Prof. Hansmann Ende 2012 konnten im Jahr 2013 weitere Bereiche integriert werden. Erste Drittmittel (DFG, Stiftung KinderHerz) wurden 2013 im Bereich der pulmonalarteriellen Hypertonieforschung durch Prof. Hansmann eingeworben. Zwei Großgeräteanträge wurden initiiert: (1) Kongenitalkardiologisches Hybrid-Herzkatheterlabor mit multimodalem Imaging (DFG-Förderzusage bereits erteilt, Gerät implementiert); (2) kardiovaskuläres Forschungs-MRT-System nach §91b GG (DFG-Prüfung noch ausstehend). Wir freuen uns sehr, mit Dr. Alexander von Gise einen weiteren Grundlagenforscher aus Harvard (Boston, USA) zum Januar 2014 gewonnen zu haben. Er wird als Physician Scientist arbeiten und in diesem Rahmen eine eigene Arbeitsgruppe zur Entwicklungsbiologie von Herz und Lunge sowie YAP-signalling im Pädiatrischen Forschungszentrum implementieren und seine Kontakte nach Boston fortführen.

Der Natur der Abteilung folgend sind Schwerpunkte auch weiterhin die Erforschung neuer Methoden und Behandlungsstrategien/-ergebnisse für Erkrankungen des kindlichen kardiovaskulären Systems und des kritisch erkrankten Kindes. Die Hauptthemen sind dabei:

1. Kardiovaskuläre Bildgebung bei strukturellen Herzerkrankungen und angeborenen Herzfehlern, inklusive Computer Fluid Dynamics Modelling (AG Prof. Beerbaum)
2. Klinische gender-spezifische Outcomeforschung im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (AG Prof. Beerbaum, Kooperation PD Dr. med. Böthig sowie PD DR. med. Sarikouch [HTTG])
3. Outcomestudien bei chirurgisch therapierten angeborenen Herzfehlern: Funktion ‚tissue-engineerter‘ Homografts (‚mitwachsende Herzklappen‘), Indikationsstellung zur und Verlaufuntersuchungen nach kardiochirurgischer Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (AG PD Dr. Böthig, PD Sarikouch)
4. Qualitätssicherung in kongenitaler Herzchirurgie und Kinderintensivmedizin: Erfassungsmetriken, Analysestrategien, Methodenentwicklung (AG PD Dr. Böthig)
5. Biologie der pulmonalarteriellen Hypertension in Grundlagenforschung und translationaler klinisch-pädiatrischer Forschung (AG Prof. Hansmann)
6. Entwicklung neuer Methoden der extrakorporalen Membranoxigenierung bei Neugeborenen (AG Dr. Köditz und Dr. Florian Schmidt)
7. Entwicklung neuer Methoden des nicht-invasiven Monitorings von Herzzeitvolumina und Shunts in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Böhne)
8. Partikeltoxizität in der pädiatrisch-intensivistischen Infusionstherapie (AG Dr. Jack)
9. Sepsisforschung in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Sasse)

Forschungsprojekte

Veränderte Abhängigkeit von aortaler Pulswellengeschwindigkeit von transmuralen Blutdruck bei arteriellem Hypertonus als Hinweis auf strukturelle Wandveränderungen der Aortenwand

Neben den bekannten sekundären Formen der arteriellen Hypertension erscheint der Gefäßwandaufbau der Aorta und der großen Conduit-Arterien von großer Bedeutung zu sein. Bekannt sind sekundäre Umbauvorgänge mit Elastin-Destruktion und Anreicherung von Kollagen in der Media. Es mehren sich Hinweise, dass aortale Wandveränderungen auch primär eine kausale Rolle in der arteriellen Hypertension spielen. Dabei fehlen nicht-invasive Methoden, um die aortale Steifigkeit individuell und zuverlässig zu messen. Die aortale Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) ist noch der beste Parameter hierfür. Die aPWV ist als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in großen Populationsstudien bei Hypertonus etabliert, meist gemessen durch Applanationstonografie zwischen der Arteria carotis und Arteria femoralis. Neben einem Fehler durch die dabei unbekannte genaue Länge der Aorta ist ein entscheidender weiterer Nachteil die nicht-lineare Abhängigkeit der aPWV von mittleren aortalen Blutdruck (MAD). Dies macht eine individuelle Aussage zur genauen aortalen Steifigkeit unmöglich, lediglich die o.a. Populationsaussagen sind in großen Studien generierbar.

Um dieses Problem zu lösen, haben wir zunächst eine Methode entwickelt, die aPWV für den Blutdruck zu korrigieren (Gaddum NR, Schaeffert T, Bühner M, Rutten M, Smith L, Chowienczyk PJ, Beerbaum P. Beat-to-beat variation in pulse wave velocity during breathing maneuvers. Magn Reson Med. 2013 Jul 30. doi: 10.1002/mrm.24890).

Idee dabei ist, die Aorta durch Atemmanöver (z.B. Valsalva) sich ändernden transmuralen Drucken auszusetzen und währenddessen die aortale PWV in Echtzeit zu messen. Daraus lassen sich stress-strain-Relationen berechnen, deren individueller Verlauf darauf schließen lässt, ob die individuelle aPWV durch den distendierenden MAD oder durch bleibende strukturelle Wandveränderungen beeinflusst ist.

Wir modifizierten die Methode im Verlauf des Projekts durch Einsatz von dualen Ultraschallmessungen anstelle von Echtzeit-MRI (1D-projection realtime MR flow) zur Bestimmung der aPWV. Wir fanden dass eine Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit unter den Bedingungen von Atemmanövern am besten gelingt, wenn per dualer simultaner Dopplersonographie das Pulsprofil in der rechten Arteria brachiocephalica und in der Aorta abdominalis am Zwerchfelddurchtritt gemessen wird. Auf diese Weise ließen sich für die Studie sehr reproduzierbare Daten zur aPWV-Messung während der Modulation der transmuralen aortalen Drucke durch die Atemmanöver erhalten (Abb. 3).

Anschließend wurde bei 20 hypertensiven Patienten (Alter 52.1 ± 15.3 J., Blutdruck $159.6 \pm 21.2/92.0 \pm 15.9$ mmHg) die Variation der aPWV in Abhängigkeit vom transmuralen Aortendruck (TMP) gemessen, welcher durch die Atemmanöver moduliert wurde. dabei reduziert das Valsalva-Manöver den TMP, während das sog. Mueller-Manöver (scharfer Sog) den TMP erhöht (siehe dazu Abb. 1). Als Kontrolle dienten 20 gesunde normotensive Probanden (Alter 55.5 ± 11.1 Jahre, Blutdruck $124.5 \pm 11.9/72.6 \pm 9.1$ mmHg).

Wie zu erwarten war die Ruhe-aPWV höher bei Hypertensiven als bei Normotensiven (897 ± 50 cm/s versus 784 ± 43 cm/s, $P < 0.05$). Die aPWV war im Niveau gleichartig bei Hypertensiven und Normotensiven, wenn die aPWV bei TMP von 96 mmHg gemessen wurde. Dagegen war die Abhängigkeit der aPWV vom TMP viel ausgeprägter bei Normotensiven als bei Hypertensiven (jeweils 9.6 ± 1.6 versus 3.8 ± 0.7 cm/s pro mmHg Anstieg in TMP, Mittelwert \pm SEM, $P < 0.01$), vergleiche hierzu Abb. 4 und Abb. 5 (absolute und relative Änderung der aPWV in Relation zum TMP). Diese experimentelle Beobachtung konnte in einem theoretischen Modell modelliert werden ('best fit'), welches einerseits stress-induziertes zunehmendes 'Recruitment' von steiferen Faseranteilen bei Normotensiven und andererseits maximal rekrutierte steifere Faseranteile für die Hypertensiven annimmt (Abb. 2).

Diese Befunde erklären die zuvor widersprüchlichen Daten zur aPWV bei isobaren Druckniveaus in der Aorta zwischen normotensiven und hypertensiven Individuen. Unsere Daten legen einen bleibenden strukturellen Umbau der Aortenwand bei Hypertensiven nahe. Dies könnte möglicherweise bedingt sein durch Elastin-Destruktion mit

konsekutiver Rekrutierung von kollagenen Faseranteilen und damit Erhöhen der Steifigkeit samt Prädisposition zur Aortendissektion. Auch haben wir prinzipiell gezeigt, dass ein individuelles Assessment der Aortensteifigkeit machbar ist. Hierzu wurde eine Patentanmeldung formuliert.

Die weitere technische Entwicklungsarbeit muss das Verfahren methodisch vereinfachen, um dann Größere Studien realisieren zu können. Es wäre beispielsweise sehr interessant, jüngere Patienten mit arteriellem Hypertonus mit älteren Hypertonikern zu vergleichen, um den Einfluss des Lebensalters versus des Hypertonus an sich auf den Gefäßwandumbau zu erforschen. Weitere Drittmittelanträge hierzu sind gestellt worden. Perspektivisch erscheinen pharmakologische Studien zum individuellen Remodelling der aortalen Wand möglich.

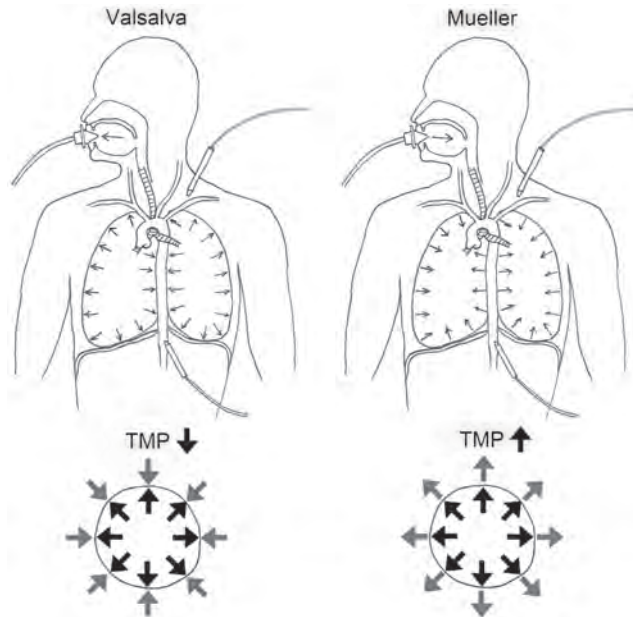


Abb. 1: Valsalva (li) und Mueller (re) Manöver: Inhalation oder Exhalation gegen den Widerstand eines Mundstücks, um den intrathorakalen Druck (ITP) zu erhöhen bzw. zu senken, und dadurch den transmuralen Druck an der Aortenwand zu modulieren. Abgebildet zusätzlich die Doppler-Ultraschall-Messsonden und die Druckabnahme am Mundstück zur Messung des ITP.

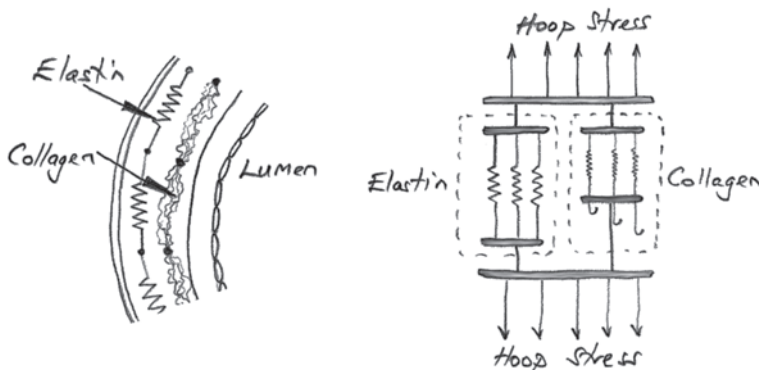


Abb. 2: Parallele Elastin-Kollagen Modelle, in denen die Wandsteifigkeit mit zunehmender Dehnung der Aortenwand durch zunehmende Rekrutierung von Kollagenfasern bestimmt wird.

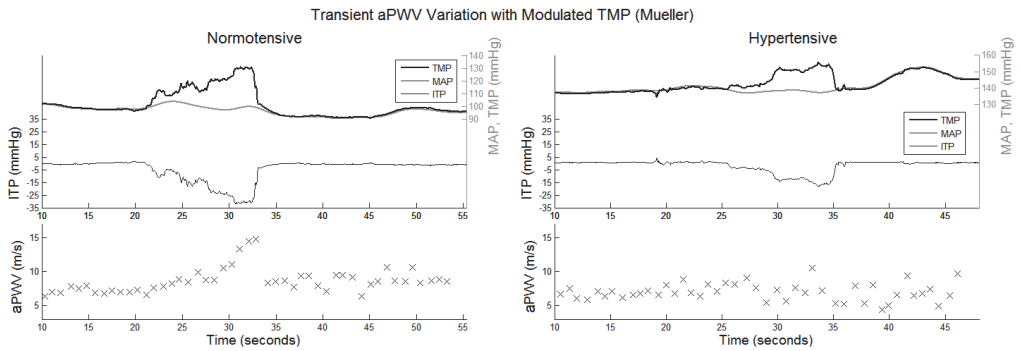


Abb. 3: Beispiele von "beat-to-beat" Veränderung von intrathorakalem Druck (ITP), mittlerem arteriellen Druck (MAP) und damit transmuralen Aortendruck (TMP) bei normotensiven (links) versus hypertensiven (rechts) Subjekten, sowie die resultierenden aPWV-Messungen durch den dualen Doppler Ultraschall (rechte Arteria brachiocephalica versus Aorta abdominalis am Zwerchfelldurchtritt).

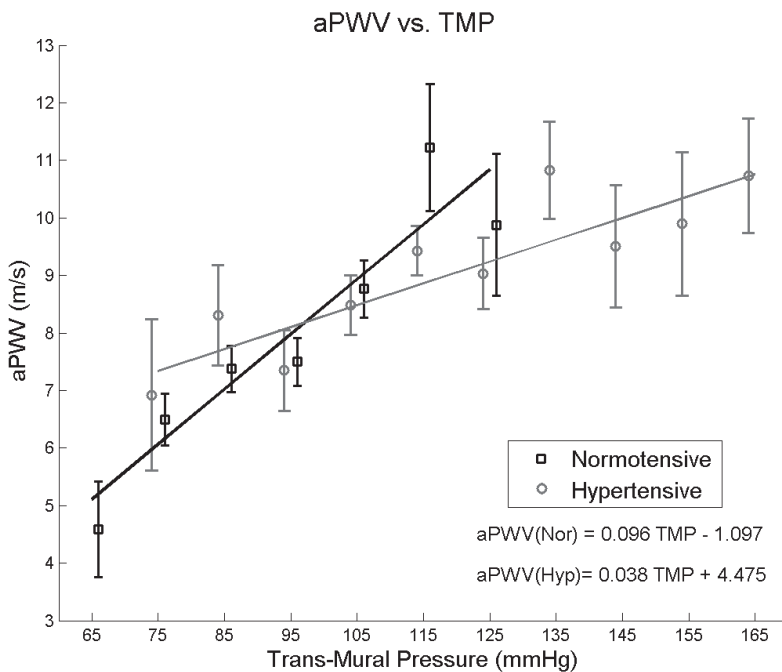


Abb. 4: Abhängigkeit der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) vom transmuralen Druck bei normotensiven und hypertensiven Gruppen.

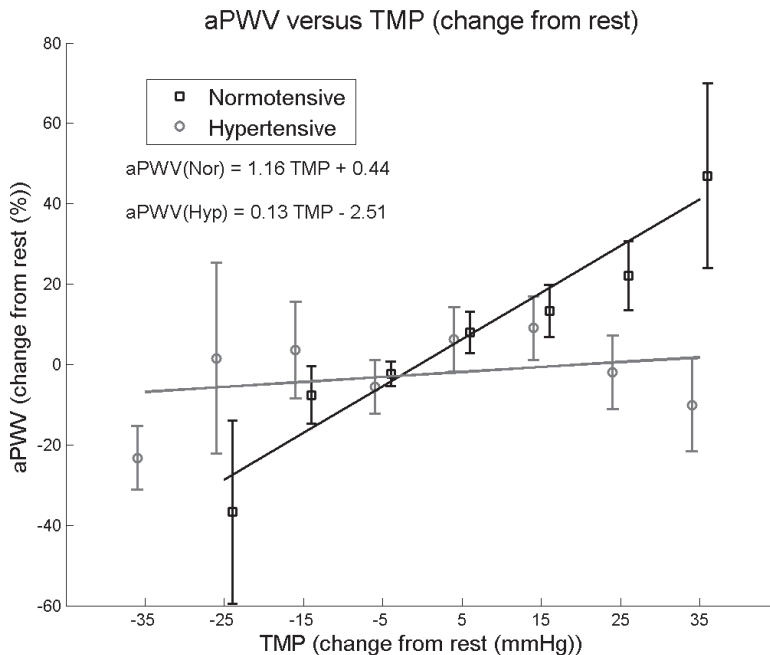


Abb. 5: Abweichung vom Ausgangswert der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (aPWV), in Relation zur Variation der transmuralen Aortendrucke, bei Normotensiven versus Hypertensiven.

■ Projektleitung: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Phil Chowieczyk (King's College London), Prof. Tobias Schaeffter (Philip Harris Chair of Cardiovascular Imaging, King's College London, Dr. Nicolas Gaddum (King's College London); Förderung: Medical Research Council (MRC, grant number 09000865, PI: Philipp Beerbaum), National Institute for Health Research (NIHR) Comprehensive Biomedical Research Centre, United Kingdom

Weitere Forschungsprojekte

PPAR-Gamma Regulation in Pulmonary Vascular Disease

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.); Illig, Thomas (Prof. Dr. med.), Hannover Unified Biobank, MHH, Kintscher, Ulrich (Prof. Dr. med.), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med.), Zentrum Anatomie Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH, Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese Hannover, MHH; Förderung: DFG HA 4348/2-1

Aufbau eines interdisziplinären Zentrums für Pulmonale Hypertonie im Kindesalter

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.), MHH, Hoepfer, Marius (Prof. Dr. med.), MHH, Murthy, Shashi (Prof.), Boston, USA, Smadja, David (Prof.), Paris; Förderung: Stiftung KinderHerz gGmbH, Nr. 2511-6-13-011

Evaluation der Ultraschalldilutionstechnik zur HZV Bestimmung bei herzkranken Kindern

■ Projektleitung: Böhne, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Bertram, Harald (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e. V.

Prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von In-line Filtration bei kritisch kranken Kindern

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr. med.), Böhne, Martin (Dr. med.); Förderung: Industrie

Sicherheit in der Infusionstherapie

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr. med.), Böhne, Martin (Dr. med.), Schröder, Frank (Apotheker für Klinische Pharmazie), Zentrum für Kompatibilitätsforschung und Arzneimittelinformation, Klinikum Bremen Mitte; Förderung: Industrie

Rolle des „Von Willebrandt-Jürgens-Syndrom“ in der Intensivmedizin und bei kinderkardiologischen Patienten

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Wieland, Ivonne (Dr. med.) PAO; Happel, Christoph (Dr. med.) PAK; Förderung: MHH intern (LOM)

Originalpublikationen

Al Naieb S, Happel CM, Yelbus TM. A detailed atlas of chick heart development in vivo. *Ann Anat* 2013;195(4):324-341

Bachler P, Valverde I, Pinochet N, Nordmeyer S, Kuehne T, Crelier G, Tejos C, Irrarrazaval P, Beerbaum P, Uribe S. Caval blood flow distribution in patients with Fontan circulation: quantification by using particle traces from 4D flow MR imaging. *Radiology* 2013;267(1):67-75

Barber DC, Valverde I, Shi Y, Brown A, Beerbaum P, Rodney Hose D. Derivation of aortic distensibility and pulse wave velocity by image registration with a physics-based regularisation term. *Int j numer method biomed eng* 2014;30(1):55-68

Boehne M, Baustert M, Paetzel V, Köditz H, Schoof S, Happel CM, Bertram H. Determination of cardiac output by ultrasound dilution technique in infants and children: a validation study against direct Fick principle. *Br J Anaesth* 2014;112(3):469-476

Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, Bertram H, Sasse M. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr* 2013;13:21-2431-13-21

Erkilet G, Ozpeker C, Bothig D, Kramer F, Rofe D, Bohms B, Morshuis M, Gummert J, Milting H. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(2):221-230

Froehle M, Haas NA, Sandica E, Happel C, Laser KT. Percutaneous closure of a gigantic patent ductus arteriosus (PDA) with pulmonary hypertension with an atrial septal defect occluder in a 35-year-old woman. *Clin Res Cardiol* 2014;103(4):319-323

Gaddum NR, Alastruey J, Beerbaum P, Chowienczyk P, Schaeffter T. A technical assessment of pulse wave velocity algorithms applied to non-invasive arterial waveforms. *Ann Biomed Eng* 2013;41(12):2617-2629

Gaddum NR, Schaeffter T, Bührer M, Rutten M, Smith L, Chowienczyk PJ, Beerbaum PB. Beat-to-beat variation in pulse wave velocity during breathing maneuvers. *Magn Reson Med* 2013;DOI:

10.1002/mrm.24890

Heathfield E, Hussain T, Qureshi S, Valverde I, Witter T, Douiri A, Bell A, Beerbaum P, Razavi R, Greil GF. Cardiovascular magnetic resonance imaging in congenital heart disease as an alternative to diagnostic invasive cardiac catheterization: a single center experience. *Congenit Heart Dis* 2013;8(4):322-327

Jawa G, Yuen D, Norozi K. The effect of bundle branch block on heart function and cardiac output in premature infant. *Pediatr Cardiol* 2013;34(8):2099-2100

Junge C, Westhoff-Bleck M, Schoof S, Danne F, Buchhorn R, Seabrook JA, Geyer S, Ziemer G, Wessel A, Norozi K. Comparison of late results of arterial switch versus atrial switch (mustard procedure) operation for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2013;111(10):1505-1509

Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, Duchesne J, BJORCK M, Leppaniemi A, Eijike JC, Sugrue M, Cheatham M, Ivatury R, Ball CG, Reintam Blaser A, Regli A, Balogh ZJ, D'Amours S, Debergh D, Kaplan M, Kimball E, Olvera C, Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39(7):1190-1206

Knöchelmann A, Geyer S, Grosser U. Maternal Understanding of Infective Endocarditis After Hospitalization: Assessing the Knowledge of Mothers of Children with Congenital Heart Disease and the Practical Implications. *Pediatr Cardiol* 2014;35(2):223-231

Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, Li L, Schuster A, Fletcher SE, Danford DA, Beerbaum P. Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(1):141-150

Matthews CE, Hussain T, Miles C, Valverde I, Beerbaum P, Botnar

R, Greil G. Left-sided pulmonary venous pathway obstruction after Mustard operation. *Congenit Heart Dis* 2013;8(1):66-70

Neumann A, Sarikouch S, Breyman T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Harald B, Ono M, Tudorache I, Haverich A, Beutel G. Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. *Tissue Eng Part A* 2014;20(5-6):1003-1011

Parish V, Valverde I, Kutty S, Head C, Greil GF, Schaeffter T, Razavi R, Beerbaum P. Higher dose dobutamine stress MR imaging in repaired tetralogy of fallot: Observer variance of volumetric assessment compared with normal volunteers. *J Magn Reson Imaging* 2013;38(6):1356-1361

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* 2013;166(1):96-105

Rakenius A, Kreuzer M, Hohmann D, Pape L. Bluthochdruck im Kindesalter. *Kinder- und Jugendarzt* 2013;44(11):616-624

Rauch R, Welisch E, Lansdell N, Burrill E, Jones J, Robinson T, Bock D, Clarson C, Filler G, Norozi K. Non-invasive measurement of cardiac output in obese children and adolescents: comparison of electrical cardiometry and transthoracic Doppler echocardiography. *J Clin Monit Comput* 2013;27(2):187-193

Reamon-Buettner SM, Sattlegger E, Ciribilli Y, Inga A, Wessel A, Borlak J. Transcriptional Defect of an Inherited NKX2-5 Haplotype Comprising a SNP, a Nonsynonymous and a Synonymous Mutation, Associated with Human Congenital Heart Disease. *PLoS One* 2013;8(12):e83295

Sarikouch S, Boethig D, Peters B, Kropf S, Dubowy KO, Lange P, Kuehne T, Haverich A, Beerbaum P, Investigators of the German Competence Network for Congenital Heart Defects. Poorer right ventricular systolic function and exercise capacity in women after repair of tetralogy of fallot: a sex comparison of standard deviation scores based on sex-specific reference values in healthy control subjects. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(6):924-933

Sharma AP, Mohammed J, Thomas B, Lansdell N, Norozi K, Filler G. Nighttime blood pressure, systolic blood pressure variability, and left ventricular mass index in children with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2013;28(8):1275-1282

Sommer W, Kühn C, Tudorache I, Avsar M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Warnecke G. Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(11):1065-1072

Uribe S, Bächler P, Valverde I, Crelier GR, Beerbaum P, Tejos C, Irrarrazaval P. Hemodynamic assessment in patients with one-and-a-half ventricle repair revealed by four-dimensional flow magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2013;34(2):447-451

Weese J, Groth A, Nickisch H, Barchsdorf H, Weber FM, Velut J,

Castro M, Toumoulin C, Coatrieux JL, De Craene M, Piella G, Tobon-Gomez C, Frangi AF, Barber DC, Valverde I, Shi Y, Staicu C, Brown A, Beerbaum P, Hose DR. Generating anatomical models of the heart and the aorta from medical images for personalized physiological simulations. *Med Biol Eng Comput* 2013;51(11):1209-1219

Welisch E, Rauch R, Seabrook JA, Filler MG, Norozi K. Are the children and adolescents with congenital heart disease living in Southwestern Ontario really overweight and obese? *Cardiol Young* 2013;1-6

Westhoff-Bleck M, Podewski E, Tutarel O, Wenzel D, Cappello C, Bertram H, Bauersachs J, Widder J. Prognostic value of NT-proBNP in patients with systemic morphological right ventricles: a single-centre experience. *Int J Cardiol* 2013;169(6):433-438

Wieland I, Jack T, Seidemann K, Boehne M, Schmidt F, Happel CM, Koeditz H, Bertram H, Sasse M. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiol Young* 2013;1-7

Übersichtsarbeiten

Hansmann G, Hoepfer MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42(3):580-583

Sarikouch S, Boethig D, Beerbaum P. Gender-specific algorithms recommended for patients with congenital heart defects: review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61(1):79-84

von Gise A, Archer SL, Maclean MR, Hansmann G. The first Keystone Symposia Conference on pulmonary vascular disease and right ventricular dysfunction: Current concepts and future therapies. *Pulm Circ* 2013;3(2):275-277

von Gise A, Archer SL, MacLean MR, Hansmann G. Full conference report: The first Keystone Symposia Conference on pulmonary vascular disease and right ventricular dysfunction – Current concepts and future therapies. *Pulm Circ* 2013;3(2):I-X

Abstracts

2013 wurden 39 Abstracts publiziert.

Stipendien

Grimm, Lena: StrucMed-Stipendium, MHH.

Legchenko, Ekatarina: PhD-Programm Molecular Medicine, HBRS MHH.

Mammadova, Saba: DAAD: "Scholarship for Specialized Training In Pediatric Cardiology" des Aserbaidzschischen Hochschulministeriums zur Facharztausbildung an der MHH.

Kaddour, Mohammed: DAAD Scholarship for Specialized Training in Pediatric Cardiology des Syrischen Hochschulministeriums zur Facharztausbildung an der MHH.

Wissenschaftspreise

Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.): GNPI-Forschungspreis, Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.): Associate Editor, Circulation - Cardiovascular Imaging. Gründungsmitglied und Co-Projektleiter für Magnetresonanztomographie sowie multizentrische Studien zur Fallotschen Tetralogie, Kompetenznetz Angeborene Herzfehler. Co-Chair of the Pediatric Programme Committee (Annual Scientific Meetings), Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (SCMR).

Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.): Editorial Board, Pulmonary Circulation und Journal of Clinical & Experimental Cardiology.

Sasse, Michael (Dr. med.): Sprecher Pädiatrie Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG). Mitglied wissenschaftliches Komitee des DSG Kongresses. Vorsitzender Deutscher Rat für Wiederbelebung im Kindesalter. Vorstandsmitglied des Exekutivkomitees des German Resuscitation Council (GRC). Vorsitzender der Arbeitsgruppe Pädiatrie des GRC. Vorstandsmitglied Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Intensivmedizin DIVI. Mitglied Fortbildungskommission. Mitglied des wissenschaftlichen Kommittees des DIVI Kongresses. Mitglied der Delphi-Kommission der GNPI. Mitglied der Leitlinienkommission Sepsis im Kindesalter der GNPI.

Böthig, Dietmar (PD Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgruppe für die Chirurgie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern innerhalb der DGTHG (Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie) und der DGPK (Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.). Co-Editor und Reviewer: The Thoracic and Cardiovascular Surgeon Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery Invited key lectures, Japanese Society for the Promotion of Sciences (JSPS), Osaka, Japan.

Bertram, Harald (PD Dr. med.): Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK). Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Interventionelle Kinderkardiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK). Multicenter-Studie 'Kopfschmerzen und Migräne nach ASD-Verschluss' der AG Interventionelle Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Europäische Multicenter-Studie 'VSD-Verschluss' mit Nit-Occlud-Spiralen'.

Seidemann, Kathrin (PD Dr. med.): Zertifizierte Ausbilderin EPLS und EPILS des European Resuscitation Council. Mitglied der EPILS-Steuerungsgruppe; Mitglied der nationalen Arbeitsgruppe "Arbeitskreis Kinder-Intensivmedizin (AKKI)". Studienbeauftragte für AKKI-Studien an der MHH. Leiter des Kooperationsprojektes der MHH mit dem Karapitiya-Krankenhaus in Galle/Sri Lanka zum Aufbau der pädiatrischen Intensivmedizin in Sri Lanka.

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Dieter Haffner

Tel.: 0511/532-3213 • E-Mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kinderheilkunde2.html

Forschungsprofil

Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit der Klinik sind das akute und chronische Organversagen von Niere und Leber sowie die angeborenen 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

Sirtuine als Regulatorische Elemente des Energiestoffwechsels

Die Sirtuine umfassen eine Gruppe von NAD⁺-abhängigen Deacetylasen, die im Nukleus, Zytosol und/oder den Mitochondrien lokalisiert sind. Beim Menschen werden 7 Sirtuine (SIRT 1- SIRT 7) unterschieden. Sirtuine spielen bei einer Vielzahl von zellulären Prozessen eine Rolle, so bei der Alterung, Stressantwort, Krebsentstehung, Entzündung und der Regulation des Stoffwechsels.

Der Energiebedarf menschlicher Organe variiert stark, so dass der Flux über die mitochondriale ‚Atmungskette‘ der Herzmuskelzellen beispielsweise um den Faktor 5-10 schwankt. Der Flux wird nicht nur passiv über die Substrat (ADP)- Konzentration der ‚Atmungskette‘ reguliert, sondern wird auch aktiv über regulatorische Elemente gesteuert. So führt das Calcium Binding Inhibitorprotein (CaBi) in Anwesenheit hoher Kalziumkonzentrationen (Muskelkontraktion) zur Aktivierung der mitochondrialen ATPsynthase, dieses Enzym wird andererseits durch das Inhibitorprotein IF1 bei Hypoxie gehemmt. NO reguliert die Aktivität von Komplex IV der Atmungskette. Das mitochondriale SIRT 3 ist ein weiteres regulatorisches Element, welches Untereinheiten von Komplex I, Komplex II sowie der ATPsynthase (Komplex V) deacetyliert und somit aktiviert.

Über das NADH/NAD⁺-System sind der mitochondriale oxidative Energiestoffwechsel (‚Atmungskette‘) und die Sirtuine miteinander verbunden: Während NADH das Hauptsubstrat der ‚Atmungskette‘ ist, ist NAD⁺ Substrat für die Sirtuine. Dies veranlasste uns, zum einen die Sirtuinfunktion unter hypoxischen Bedingungen zu untersuchen, zum anderen studierten wir die Sirtuinfunktion bei angeborenen Störungen des Energiestoffwechsels, den so genannten Mitochondriopathien.

Sirtuine und Hypoxie

Ischämie von Organen (z.B. Herz, Hirn) oder in der Perinatalphase kann zu schwerer Organdysfunktion und -schädigung führen. Ferner tritt im Rahmen von Organtransplantationen Ischämie mit anschließender Reperfusion auf, was ebenfalls zu Funktionsstörungen der Transplantate führen kann. Hypoxie betrifft zunächst das vaskuläre Endothel, so dass wir als Zellmodell kultivierte humane Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) wählten. Diese wurden in einer Hypoxiekammer für bis zu 120 min unter hypoxischen Bedingungen inkubiert, anschließend wurde die Funktion der mitochondrialen Sirtuine

SIRT 3 und SIRT 4 sowie des zytosolischen SIRT 1 auf Aktivitäts (fluorimetrisch)-, Transkriptions (RT-PCR)- und Protein (Western Blot)-Ebene gemessen. Zudem wurde die Konzentration des Cofactors NAD⁺ spektrophotometrisch bestimmt.

In kultivierten HUVEC aus unkomplizierten Schwangerschaften fand sich eine Reduktion der Sirtuine auf Aktivitäts-, Transkriptions- und Proteinebene (Abb. 1).

Die aus der Hemmung von SIRT 3 resultierende Hemmung von Komplex I und Komplex II der Atmungskette führt zu einem verminderten Elektronenfluss, somit Reduktion des Anfalls freier Radikale, was den oxidativen Stress reduziert. Andererseits kommt es zu einer Hemmung von Komplex V (ATPSynthase) unter Hypoxie. Dies ist insofern zellprotektiv, als die ATPsynthase unter hypoxischen Bedingungen in umgekehrter Richtung arbeitet, also ATP hydrolysiert. Durch Hemmung der ATPsynthase bei Hypoxie wird somit ATP konserviert.

Bei komplizierten Schwangerschaften (Vakuumentraktion/Seccio) fand sich keine Veränderung der Sirtuine unter Hypoxie (Abb. 1).

Sirtuine und Mitochondriopathien:

Mitochondriopathien („Atmungskettendefekte“) sind angeborene Störungen des aeroben Energiestoffwechsels. Aufgrund der zentralen Bedeutung des Energiestoffwechsels für die Zelle kann klinisch nahezu jedes Organ beteiligt sein, eine kausale Therapie ist nicht bekannt.

Wir untersuchten die mitochondrialen Sirtuine SIRT 3 und SIRT 4 sowie das zytosolische SIRT 1 in kultivierten Hautfibroblasten von Patienten mit Komplex IV (Cytochrom c-Oxidase) Defizienz. Es fand sich hierbei eine deutliche Verminderung der Sirtuine, NAD⁺ war zwar auch vermindert, aber deutlich weniger ausgeprägt als die Sirtuine (Abb. 2).

Durch die verminderte Aktivität von SIRT 3 werden die mitochondrialen Atmungskettenkomplexe I und II herunterreguliert, so dass weniger freie Radikale anfallen, wodurch die Zellen vor oxidativem Stress geschützt werden. Andererseits bedeutet die Herunterregulation von Komplex I, II und V, dass die mitochondriale Kapazität zur Energiebereitstellung noch weiter reduziert wird.

In zukünftigen Experimenten soll die Sirtuinaktivität durch pharmakologische Substanzen beeinflusst und die Auswirkung auf die Aktivitäten der Atmungskettenkomplexe untersucht werden.

■ Projektleitung: Das, Anibh Martin (Prof. Dr.med); Potthast, Arne (M.Sc.), Warneke, Simone (cand.med.);

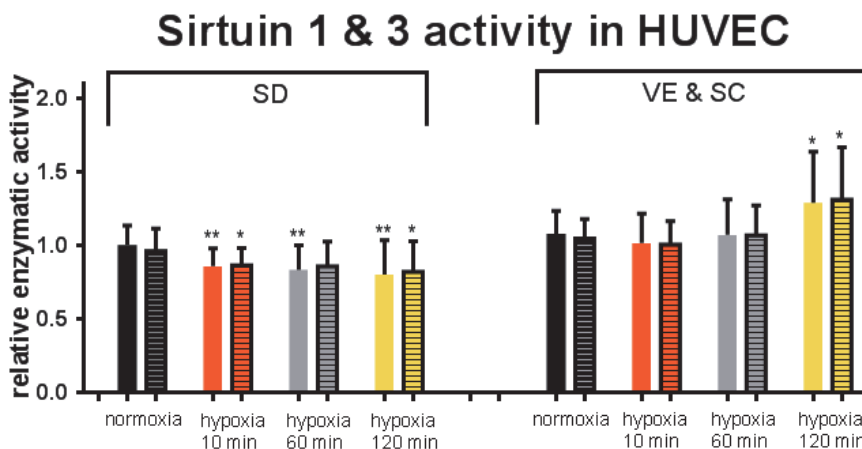


Abb. 1: Aktivitäten von SIRT 1 und Sirt 3 unter Hypoxie in HUVEC aus unkomplizierten Schwangerschaften (spontaneous delivery SD) und komplizierten Schwangerschaften (Vakuumentraktion VE/Seccio caesarea SC) (* p<0.05, ** p<0.01).

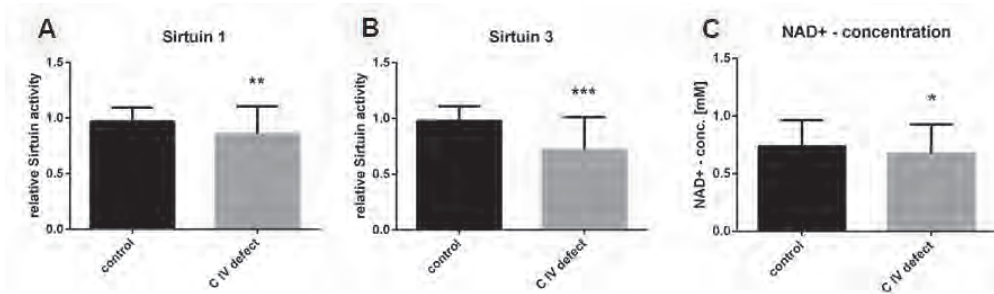


Abb. 2: (A-B) Relative Deacetylase Aktivitäten von SIRT 1 und SIRT 3. (C) Intrazelluläre NAD⁺- Konzentration. n = 6, Mean + SD; Fibroblasten gesunder Kontrollen und Fibroblasten von Komplex IV-defizienten Patienten wurden miteinander verglichen (* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001).

Kooperationspartner: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med.); Förderung: Vitaflo International Ltd., strucmed-Doktorandenprogramm (SW)

Weitere Forschungsprojekte

Allo-EBT: Safety evaluation of allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells (EBV-CTLs) in children and adults with relapsed or refractory EBV-associated post-transplant malignancies (PTLD and soft tissue tumors)

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Mynarek, Martin (Dr. med.), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Mutschler, Frauke (Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Evaluation nicht-invasiver Fibrosemarker bei kindlichen Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen D (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Evaluation of the resequencing microarray technology as a rapid diagnostic tool in clinical management of patients with infantile cholestatic diseases and specifically Niemann Pick type C disease

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.), Gissen, Paul (PhD); Förderung: Actelion

Genexpression und phänotypische Charakterisierung des M. Wilson

■ Projektleitung: Pfister, Eva-Doreen (Dr. med), Amelie Stahlke, Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.)

Immunhistochemie im Leberbiopsat bei M. Wilson

■ Projektleitung: Pfister, Eva-Doreen (Dr. med), von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.)

POINT-OF-CARE BLOOD TESTING OF LIVER FUNCTION TESTS AND REMOTE MONITORING FOR CHILDREN AFTER LIVER TRANSPLANTATION

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. med.), Byang Song, (PhD), Schulz, Mareike (PhD), Goldschmidt, Imeke, (Dr. med.), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: Billy Rubin e.V.

Prospective, multi-centre observational study of immune modulation by steroid-free immunosuppression in de-novo paediatric liver transplantation

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Mutschler, Frauke (Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Psychosoziales outcome nach Leber-Lebendspende - retrospektive single-centre Analyse

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Migal, Katharina; Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Zinc-finger nuclease based gene therapy approach for correction of metabolic liver disorder in mouse model

■ Projektleitung: Sharma, Amar (PhD), Junge, Norman (Dr. med.), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Ott, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: REBIRTH

Cognitive functioning after Paediatric Liver Transplantation in relation to immunosuppressive regime

■ Projektleitung: Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), van Dick, Rolf (Prof. Dr. rer. nat.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen D (Dr. med.), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: Astellas Pharma

Lipid Zusammensetzung, Lipid-raft-associated Proteine und Enzyme Trafficking bei M. Fabry

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Naim Hassan (Prof. Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Tierärztliche Hochschule Hannover, Chimenti C., Rom; Förderung: Shire

Beeinflussung des Energie- und Membranstoffwechsels sowie Proteintraffickings bei M. Niemann-Pick Typ C

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Shammass, Hadeel; Kooperationspartner: Naim, Hassan (Prof. Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Tierärztliche Hochschule Hannover, Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Förderung: Actelion

MODUS: Modulares Schulungsprogramm bei Kindern mit chronischen Erkrankungen - Teilprojekt angeborene Stoffwechselerkrankungen

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Meyer, Uta; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr. med.), Ernst, Gundula (Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

Regulation des Energiestoffwechsels über Sirtuine bei Hypoxie im HUVEC-Modell

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Warneke, Simone; Kooperationspartner: Von Versen-Höyneck, F. (PD Dr. med.), Gynäkologie, MHH); Förderung: Strucmed, MHH

Regulation des Energiestoffwechsel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen: Rolle der Sirtuine

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Potthast, Arne; Förderung: Vitaflor International Ltd.

Neugeborenen screening auf OTC-Mangel: Orotsäure im Trockenblut als Screeningparameter -eine Pilotstudie

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sander, Johannes (Prof. Dr. med.), Janzen, Nils (Dr. rer. nat. Dr. med.); Förderung: Cytonet GmbH

Open, prospective, diagnostic, multicentre study in healthy subjects, patients with urea cycle disorders (UCD), and carriers of UCD mutations, to evaluate in vivo ureagenesis measured after a single application of Sodium [1,2 ¹³C]- Acetate

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Mayorandan Sebene; Förderung: Cytonet GmbH

Clinical Course of Pediatric Patients with Urea-Cycle Disorders: A Retrospective Database Study

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Mayorandan Sebene; Förderung: Cytonet GmbH

Hepatorenale Tyrosinämie: Retrospektive Datenerhebung auf Europäischer Ebene

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Meyer Uta, Mayorandan Sebene; Förderung: Milupa Metabolics GmbH

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

Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD): Einfluss der Interaktion zwischen Fibrocystin und dem Aktinzytoskelett auf die Nierenepithel-Morphogenese.

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.), Gutsch, Romina (Dipl. Biotechnologin), Soetja, Birga (Dipl. Biologin); Förderung: Dr. August und Erika Appenrodt Stiftung

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.), Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christiane (Dr. rer. nat.); Förderung: Pfizer

Lupus-Nephritis: Online registry der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Staude, Hagen (Dr. med.), Universität Rostock; Förderung: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie

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

Untersuchung der funktionellen Bedeutung von neu identifizierten Aberrationen in vier Kandidatengenomen 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

Add-on Therapie der Vitamin B6-abhängigen Epilepsie (Antiquitin Mangel) mit lysin-reduzierter Diät

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Milupa Metabolics GmbH

Opportunities for Life in Pediatric Solid Organ Recipients (IFB Tx CORE_4)

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Krankheitserleben und Bedürfnisse bei Geschwistern von Kindern mit chronischer Erkrankung, insbesondere neurologischen Erkrankungen mit auditiven oder visuellen Beeinträchtigungen

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr.med.), Prüfe, Jenny (PhD); Förderung: Maximilian-May Stiftung

Bedeutung von Seneszenzmechanismen für das Langzeittransplantatversagen

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. 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

Cardiovascular risk profile in children and young adults after renal transplantation, the 4C-T study

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.), Nephrologie, MHH; Kooperationspartner: Europäische 4C-Studiengruppe (Leitung: Schaefer, F, Universität Heidelberg); Thum, T. (Prof. Dr. Dr.), IMTTS, MHH; Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

Senescence in vascular regeneration

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.); Kooperationspartner: Heineke, J. (Prof. Dr. med.), Hilfiger-Kleiner, D. (Prof. Dr. Ph.D.) Kardiologie, Thum, T. (Prof. Dr. Dr.), IMTTS, Tegtbur, U. (Prof. Dr. med.), Sports Medicine, MHH; Förderung: Exzellenzcluster Rebirth (DFG)

Influence of chronic oral infections on senescence and vascular degeneration

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Monitoring of senescence and IF/TA in renal allografts by transcript analysis of urinary exosomes

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Schmitt, R. (PD Dr. med.), Nephrologie; Kooperationspartner: Schmidt, B., Nephrologie, MHH, Kliem, Hannoversch Münden; Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Schmitt, R. (PD Dr. med.), Nephrologie; Kooperationspartner: Jacobs, R., Immunologie, MHH, Jäckel, E., Gastroenterologie, MHH, Einecke, G., Nephrologie, MHH, Falk, C., Transplantationsimmunologie; Förderung: SFB 738 (DFG)

Kardiovaskuläre Komorbidität bei Kindern und jungen Erwachsenen nach Nierentransplantation

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. 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

Optimization of transfection and delivery conditions for siRNAs targeting senescence-associated genes using in vitro and in vivo experiments

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Berkenkamp, Birgit (Dipl. Biochem.); Förderung: Novartis

Strategies overcoming somatic cell senescence lead to better renal graft survival

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Berkenkamp, Birgit (Dipl. Biochem.); Kooperationspartner: Rong, S., Güler, F., Nephrologie, MHH, Bröcker, V., Becker, J., Pathologie, MHH; Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

Strategies to improve outcome of acute kidney injury in the aging kidney

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Schmitt, R. (PD Dr. med.), Nephrologie, MHH; Kooperationspartner: Shiels, P., McGlynn, LM., University of Glasgow, Rong, S., Güler, F., Nephrologie, MHH, Bröcker, V., Becker, J., Pathologie, MHH; Förderung: Dr. Werner-Jäckstädt-Stiftung

A Phase 3, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, safety and efficacy of paricalcitol capsules in decreasing serum intact parathyroid hormone levels in pediatric subjects ages 10 to 16 years with moderate to severe chronic kidney disease

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Kreuzer, Martin (Dr. med.); Förderung: Abbott

A 12-month, multicenter, open label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of early introduction of everolimus, reduced CNI, and early steroid elimination compared to standard CNI, mycophenolate mofetil and steroid regimen in paediatric renal transplant recipients with a 24-month additional safety follow-up

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Novartis

Bestimmung polyomaviruspezifischer T-Zellen nach Nierentransplantation bei Erwachsenen und Kindern

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Peter-Stiftung

Bestimmung Virusspezifischer T-Zellen (Tvis) nach pädiatrischer Nierentransplantation

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Novartis

Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative | Paediatric Renal Transplant Registry

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.), Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.); Förderung: GPN

EARLY PRO-TECT Alport / Frühe prospektive Therapiestudie zur Verzögerung des Nierenversagens bei Kindern mit Alport Syndrom

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Lerch, Christian (Dr. med.); Förderung: DFG

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.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Anthropometrische Veränderungen bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vor und nach Therapie mit Wachstumshormon

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk

Endothelfunktion bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Kreuzer, Martin (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.)

Wachstum und Entwicklung chronisch kranker Kinder: Einfluss von Frühgeburtlichkeit, SGA, Gender und Ätiologie

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

Anthropometrische und psychomotorische Untersuchungen vor und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern mit Morbus Hurler

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Grigull Lorenz (PD Dr. med.)

Neurologisches und psychologisches outcome von Kindern mit hämolytisch-urämischem Syndrom

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Prüfe, Jenny (PhD), Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

- Adam S, Almeida MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S, Champion H, Daly A, Dassy M, Dawson S, Dixon M, Dokoupil K, Dubois S, Dunlop C, Evans S, Eyskens F, Faria A, Favre E, Ferguson C, Goncalves C, Gribben J, Heddrich-Ellerbrok M, Jankowski C, Janssen-Regelink R, Jouault C, Laguerre C, Le Verge S, Link R, Lowry S, Luyten K, Macdonald A, Maritz C, McDowell S, Meyer U, Micciche A, Robert M, Robertson LV, Rocha JC, Rohde C, Saruggia I, Sjoqvist E, Stafford J, Terry A, Thom R, Vande Kerckhove K, van Rijn M, van Teeffelen-Heithoff A, Wegberg Av, van Wyk K, Vasconcelos C, Vestergaard H, Webster D, White FJ, Wildgoose J, Zweers H. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):439-445
- Adam S, Almeida MF, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, Dixon M, Dokoupil K, Egli D, Evans S, Eyskens F, Faria A, Ferguson C, Hallam P, Heddrich-Ellerbrok M, Jacobs J, Jankowski C, Lachmann R, Lilje R, Link R, Lowry S, Luyten K, Macdonald A, Maritz C, Martins E, Meyer U, Muller E, Murphy E, Robertson LV, Rocha JC, Saruggia I, Schick P, Stafford J, Stoelen L, Terry A, Thom R, van den Hurk T, van Rijn M, van Teeffelen-Heithoff A, Webster D, White FJ, Wildgoose J, Zweers H. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: A European survey. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):454-459
- Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, Höcker B, Tönshoff B, Pape L. Longitudinal growth on an everolimus- versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transpl Int* 2013;26(9):903-909
- Borisova M, Shi Y, Buntru A, Worner S, Ziegler WH, Hauck CR. Integrin-mediated internalization of *Staphylococcus aureus* does not require vinculin. *BMC Cell Biol* 2013;14:2-2121-14-2
- Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, Bak M, Rees L, Cano F, Munariz RL, Chua A, Pesle S, Emre S, Urzykowska A, Quiroz L, Ruscasso JD, White C, Pape L, Ramela V, Printza N, Vogel A, Kuzmanovska D, Simkova E, Müller-Wiefel DE, Sander A, Warady BA, Schaefer F, International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(4):665-676
- Classen CF, Riehmer V, Landwehr C, Kosfeld A, Heilmann S, Scholz C, Kabisch S, Engels H, Tierling S, Zivicnjak M, Schacherer F, Haffner D, Weber RG. Dissecting the genotype in syndromic intellectual disability using whole exome sequencing in addition to genome-wide copy number analysis. *Hum Genet* 2013;132(7):825-841
- Cloppenborg T, Janzen N, Wagner H, Steuerwald U, Peter M, Das A. Application of a Second-Tier Newborn Screening Assay for C5 Isoforms. *JIMD Rep* 2013;DOI: 10.1007/8904_2013_275
- Cloppenborg T, Biskup S, Christen HJ, Hartmann H. Genetik der benignen neonatalen und frühkindlichen Epilepsien. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2013;12(3):116-118
- Das AM, Goedecke K, Meyer U, Kanzelmeyer N, Koch S, Illsinger S, Lücke T, Hartmann H, Lange K, Lanfermann H, Hoy L, Ding XQ. Dietary Habits and Metabolic Control in Adolescents and Young Adults with Phenylketonuria: Self-Imposed Protein Restriction May Be Harmful. *JIMD Rep* 2013;DOI: 10.1007/8904_2013_273
- Del Torso S, Pettoello-Mantovani M, Tenore A, Grossman Z, Wolfe I, Ehrich J. A strategic pediatric alliance for the future health of children in Europe. *J Pediatr* 2013;162(3):659-660
- Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Devenci M, Duzova A, Krmar RT, Litwin M, Niemirska A, Oguz B, Schmidt BM, Sózeri B, Querfeld U, Melk A, Schaefer F, Wühl E, 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013;62(3):550-556
- Eberhard J, Stiesch M, Kerling A, Bara C, Euler C, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Budde E, Bauersachs J, Kück M, Haverich A, Melk A, Tegtbu U. Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *J Clin Periodontol* 2014;41(1):31-37
- Ehrich JHH. Kindermedizinische Erstversorgung in Europa. *Pädiatrie & Pädologie* 2013;48(1 Suppl.):10-17
- Franke D, Alakan H, Pavicic L, Gellermann J, Müller D, Querfeld U, Haffner D, Zivicnjak M. Birth parameters and parental height predict growth outcome in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(12):2335-2341
- Franke D, Winkel S, Gellermann J, Querfeld U, Pape L, Ehrich JH, Haffner D, Pavicic L, Zivicnjak M. Growth and maturation improvement in children on renal replacement therapy over the past 20 years. *Pediatr Nephrol* 2013;28(10):2043-2051
- Ganschow R, Pape L, Sturm E, Bauer J, Melter M, Gerner P, Höcker B, Ahlenstiel T, Kemper M, Brinkert F, Sachse MM, Tönshoff B. Growing experience with mTOR inhibitors in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2013;17(7):694-706
- Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U, for the Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(10):1689-1697
- Goldschmidt I, Stieghorst H, Munteanu M, Poynard T, Schlue J, Streckenbach C, Baumann U. The use of transient elastography and non-invasive serum markers of fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2013;17(6):525-534
- Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, Pfister ED, di Nanni A, Zapf A, Baumann U. Application and limitations of transient liver elastography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(1):109-113
- Gür Güven A, Bakkaloglu A, Ehrich J. Türkiye'de çocuk nefrolojisinin kuruluşu, gelişimi ve bugünkü düzeyi. *Türk Neph Dial Transpl* 2013;22(2):137-147

Haffner D, Querfeld U. Knochenstoffwechsel bei chronischer Niereninsuffizienz im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161(11):1011-1020

Heimhalt-El Hamriti M, Schreiber C, Noerenberg A, Scheffler J, Jacoby U, Haffner D, Fischer DC. Impaired skin microcirculation in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:115-2840-12-115

Hoff S, Halbritter J, Epting D, Frank V, Nguyen TM, van Reeuwijk J, Boehlke C, Schell C, Yasunaga T, Helmstädter M, Mergen M, Filhol E, Boldt K, Horn N, Ueffing M, Otto EA, Eisenberger T, Elting MW, van Wijk JA, Bockenbauer D, Sebire NJ, Rittig S, Vyberg M, Ring T, Pohl M, Pape L, Neuhaus TJ, Elshakhs NA, Koon SJ, Harris PC, Grahammer F, Huber TB, Kuehn EW, Kramer-Zucker A, Bolz HJ, Roepman R, Saunier S, Walz G, Hildebrandt F, Bergmann C, Lienkamp SS. ANKS6 is a central component of a nephronophthisis module linking NEK8 to INVS and NPHP3. *Nat Genet* 2013;45(8):951-956

Janzen N, Terhardt M, Sander S, Demirkol M, Gökçay G, Peter M, Lücke T, Sander J, Das AM. Towards newborn screening for ornithine transcarbamylase deficiency: Fast non-chromatographic orotic acid quantification from dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2013;

Junge N, Pischke S, Baumann U, Goldschmidt J, Manns M, Wedemeyer H, Pfister ED. Results of single-center screening for chronic hepatitis E in children after liver transplantation and report on successful treatment with ribavirin. *Pediatr Transplant* 2013;17(4):343-347

Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Becker JU, Pape L. Correlations with six-month protocol biopsy findings in pediatric transplant recipients on low- and regular-dose CNI regimens. *Clin Transplant* 2013;27(2):319-323

Klepper J, Leiendecker B, Wiemer-Kruel A, Kluger G, Korn-Merker E, van Teeffelen-Heithoff A, Panzer A, Hartmann H, Assmann B, Scholl-Bürgi S, Waltz S, Sager P, Classen G, Korntheuer M, Müller-Schlüter K, Kröll-Seger J, Ziegert M, Spiegler J, Dreiwes C, Groß S, Stüve B, Dönmez S, Kraus V, von Stülpnagel C, Della Marina A. Stellungnahme zur modifizierten Atkins Diät. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2013;12(2):74-80

Kotlarz D, Zietara N, Uzel G, Weidemann T, Braun CJ, Diestelhorst J, Krawitz PM, Robinson PN, Hecht J, Puchalka J, Gertz EM, Schäffer AA, Lawrence MG, Kardava L, Pfeifer D, Baumann U, Pfister ED, Hanson EP, Schambach A, Jacobs R, Kreipe H, Moir S, Milner JD, Schwille P, Mundlos S, Klein C. Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome. *J Exp Med* 2013;210(3):433-443

Legarda M, Gordon G, Lloyd C, Baumann U, Kelly DA, Shaw N, McKiernan P. Vitamin D deficiency and insufficiency after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2013;17(7):631-637

Leifheit-Nestler M, Wagner NM, Gogiraju R, Didie M, Konstantinides S, Hasenfuss G, Schäfer K. Importance of leptin signaling and signal transducer and activator of transcription-3 activation in mediating the cardiac hypertrophy associated with obesity. *J Transl Med* 2013;11:170-5876-11-170

Lipska BS, Iatropoulos P, Maranta R, Caridi G, Ozaltin F, Anarat A, Balat A, Gellermann J, Trautmann A, Erdogan O, Saeed B, Emre S, Bogdanovic R, Azocar M, Balasz-Chmielewska I, Benetti E, Caliskan S, Mir S, Melk A, Ertan P, Baskin E, Jardim H, Davitaia T, Wasilewska A, Drozd D, Szczepanska M, Jankauskiene A, Higuaita LM, Ardissino G, Ozkaya O, Kuzma-Mroczkowska E, Soylemezoglu O, Ranchin B, Medynska A, Tkaczyk M, Peco-Antic A, Akil I, Jarmolinski T, Firszt-Adamczyk A, Dusek J, Simonetti GD, Gok F, Gheissari A, Emma F, Krmar RT, Fischbach M, Printza N, Simkova E, Mele C, Ghiggeri GM, Schaefer F, PodoNet Consortium. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2013;84(1):206-213

Lipska BS, Ranchin B, Iatropoulos P, Gellermann J, Melk A, Ozaltin F, Caridi G, Seeman T, Tory K, Jankauskiene A, Zurowska A, Szczepanska M, Wasilewska A, Harambat J, Trautmann A, Peco-Antic A, Borzecka H, Moczulka A, Saeed B, Bogdanovic R, Kalyoncu M, Simkova E, Erdogan O, Vrljicak K, Teixeira A, Azocar M, Schaefer F, the PodoNet Consortium, Azocar M, Higuaita LM, Ranchin B, Fischbach M, Davitaia T, Gellermann J, Oh J, Melk A, Schaefer F, Wigger M, Printza N, Sallay P, Gheissari A, Noris M, Pasini A, Marco Ghiggeri G, Ardissino G, Benetti E, Emma F, Aoun B, Abou-Jaoude P, Jankauskiene A, Wasilewska A, Gacka E, Zurowska A, Drozd D, Tkaczyk M, Borzecka H, Silka M, Jarmolinski T, Firszt-Adamczyk A, Ksiazek J, Kuzma-Mroczkowska E, Medynska A, Szczepanska M, Caldas Afonso A, Jardim H, Bogdanovic R, Krmar RT, Simonetti GD, Saeed B, Anarat A, Balat A, Baskin ZE, Cakar N, Erdogan O, Ozcakar B, Ozaltin F, Sakalloglu O, Soylemezoglu O, Akman S, Gok F, Caliskan S, Candan C, Emre S, Mir S, Akil I, Ertan P, Ozkaya O, Kalyoncu M, Simkova E, Alhammedi E, Sobko R. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int* 2014;DOI: 10.1038/ki.2013.519

Melk A, Schildhorn C, Hömme M, Knoch M, Schmidt BM, Serth J, Scherer S, Döhler B, Opelz G. Association of single nucleotide polymorphisms on chromosome 9p21.3 with cardiovascular death in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95(7):928-932

Modde F, Agustian PA, Wittig J, Dämmrich ME, Forstmeier V, Vester U, Ahlenstiel T, Froede K, Budde U, Wingen AM, Schwarz A, Lovric S, Kielstein JT, Bergmann C, Bachmann N, Nagel M, Kreipe HH, Bröcker V, Bockmeyer CL, Becker JU. Comprehensive analysis of glomerular mRNA expression of pro- and antithrombotic genes in atypical haemolytic-uremic syndrome (aHUS). *Virchows Arch* 2013;462(4):455-464

Pape L, Ahlenstiel T. mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2013;DOI: 10.1007/s00467-013-2505-9

Pape L, Ahlenstiel T, Kanzelmeyer NK. Consequences of the change in Eurotransplant allocation system on kidney allocation in children. *Clin Transplant* 2013;27(5):650-651

Pape L, Lämmermühle J, Oldhafer M, Blume C, Weiss R, Ahlenstiel T. Different models of transition to adult care after pediatric kidney transplantation: a comparative study. *Pediatr Transplant* 2013;17(6):518-524

Pferdmenges DC, Baumann U, Müller-Heine A, Framke T, Pfister ED. Prognostic marker for liver disease due to alpha1-antitrypsin deficiency. *Klin Pädiatr* 2013;225(5):257-262

Plotnicki L, Kohl CD, Höcker B, Krupka K, Rahmel A, Pape L, Hoyer P, Marks SD, Webb NJ, Söylemezoglu O, Topaloglu R, Szabo AJ, Seeman T, Marlies Cornelissen EA, Knops N, Grenda R, Tönshoff B. The CERTAIN Registry: a novel, web-based registry and research platform for pediatric renal transplantation in Europe. *Transplant Proc* 2013;45(4):1414-1417

Pohl M, Dittrich K, Ehrich JHH, Hoppe B, Kemper MJ, Klaus G, Schmitt CP, Hoyer PF. Behandlung der Purpura-Schönlein-Henoch-Nephritis bei Kindern und Jugendlichen: Therapieempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161(6):543-553

Puls F, Goldschmidt I, Bantel H, Agne C, Bröcker V, Dämmrich M, Lehmann U, Berrang J, Pfister ED, Kreipe HH, Baumann U. Autophagy-enhancing drug carbamazepine diminishes hepatocellular death in fibrinogen storage disease. *J Hepatol* 2013;59(3):626-630

Rakenius A, Kreuzer M, Hohmann D, Pape L. Bluthochdruck im Kindesalter. *Kinder- und Jugendarzt* 2013;44(11):616-624

Rohlfing AK, Rust S, Reunert J, Tirre M, Du Chesne I, Wemhoff S, Meinhart F, Hartmann H, Das AM, Marquardt T. ALG1-CDG: A new case with early fatal outcome. *Gene* 2014;534(2):345-351

Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, Weigt-Usinger K, Stephan S, Smitka M, Leiz S, Kaiser O, Kraus V, van Baalen A, Skopnik H, Hartmann H, Rostasy K, Lücke T, Schara U, Häusler M. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol* 2013;28(3):321-331

Schock-Kusch D, Geraci S, Ermeling E, Shulhevich Y, Sticht C, Hesser J, Stsepankou D, Neudecker S, Pill J, Schmitt R, Melk A. Reliability of transcutaneous measurement of renal function in various strains of conscious mice. *PLoS One* 2013;8(8):e71519

Schroeter MR, Eschholz N, Herzberg S, Jerchel I, Leifheit-Nestler M, Czepluch FS, Chalikias G, Konstantinides S, Schäfer K. Leptin-dependent and leptin-independent paracrine effects of perivascular adipose tissue on neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(5):980-987

Schroeter MR, Leifheit-Nestler M, Hubert A, Schumann B, Glückermann R, Eschholz N, Krüger N, Lutz S, Hasenfuss G, Konstantinides S, Schäfer K. Leptin promotes neointima formation and smooth muscle cell proliferation via NADPH oxidase activation and signalling in caveolin-rich microdomains. *Cardiovasc Res* 2013;99(3):555-565

Skoien R, Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Balthal PS, Dixon JB, O'Brien PE, Tilg H, Moschen AR, Baumann U, Brown RM, Couper RT, Manton ND, Ee LC, Weltman M, Clouston AD. Heterogeneity of fibrosis patterns in non-alcoholic fatty liver disease supports the presence of multiple fibrogenic pathways. *Liver Int* 2013;33(4):624-632

Song B, Schulze M, Goldschmidt I, Haux R, Baumann U, Marscholke M. Home monitoring and decision support for international liver

transplant children. *Stud Health Technol Inform* 2013;192:268-272

Sörensen-Zender I, Rong S, Susnik N, Lange J, Gueler F, Degen JL, Melk A, Haller H, Schmitt R. Role of fibrinogen in acute ischemic kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(5):F777-85

Susnik N, Sörensen-Zender I, Rong S, von Vietinghoff S, Lu X, Rubera I, Tauc M, Falk CS, Alexander WS, Melk A, Haller H, Schmitt R. Ablation of proximal tubular suppressor of cytokine signaling 3 enhances tubular cell cycling and modifies macrophage phenotype during acute kidney injury. *Kidney Int* 2014;DOI: 10.1038/ki.2013.525

Winkler U, Hirrlinger PG, Sestu M, Wilhelm F, Besser S, Zemljic-Harpe AE, Ross RS, Bornschein G, Krügel U, Ziegler WH, Hirrlinger J. Deletion of the cell adhesion adaptor protein vinculin disturbs the localization of GFAP in Bergmann glial cells. *Glia* 2013;61(7):1067-1083

Wolfe I, Thompson M, Gill P, Tamburlini G, Blair M, van den Bruel A, Ehrich J, Pettoello-Mantovani M, Janson S, Karanikolos M, McKee M. Health services for children in western Europe. *Lancet* 2013;381(9873):1224-1234

Übersichtsarbeiten

Melk A, Schildhorn C, Kracht D, Wühl E. Kardiovaskuläre Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161(11):1004-1010

Buchbeiträge, Monografien

Das AM, Gückay G. Monitoring and Management in Tyrosinaemia Type I. In: Smit P[Hrsg.]: *EMG Workshop Proceedings*.: EMG, 2013.

Ehrich JHH. Niere und ableitende Harnwege. In: Hofmann W, Aufenanger J, Hoffmann G[Hrsg.]: *Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade: Einführung - Screening - Stufendiagnostik*. 2. Aufl. Berlin: De Gruyter, 2014. S. 126-143

Haffner D. Nephrologie: Akutes Nierenversagen. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: *Pädiatrie: mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 702-703

Haffner D. Nephrologie: Chronische Niereninsuffizienz. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: *Pädiatrie: mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 703-704

Haffner D. Nephrologie: Dialyse und Transplantation. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: *Pädiatrie: mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 704-705

Haffner D. Nephrologie: Glomerulopathien. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: *Pädiatrie: mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 683-693

Haffner D. Nephrologie: Grundlagen. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: *Pädiatrie: mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 680

Haffner D. Nephrologie: Nieren- und Harnwegsfehlbildungen. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: *Pädiatrie: mit 366 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 680-683

Haffner D. Nephrologie: Nierenvenenthrombose. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: Pädiatrie: mit 366 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 696-697

Haffner D. Nephrologie: Prognose. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: Pädiatrie: mit 366 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 705-706

Haffner D. Nephrologie: Renale Hypertonie. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: Pädiatrie: mit 366 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 696

Haffner D. Nephrologie: Tubulointerstitielle Erkrankungen. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: Pädiatrie: mit 366 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 695-696

Haffner D. Nephrologie: Tubulopathien. In: Speer CP, Gahr M[Hrsg.]: Pädiatrie: mit 366 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 693-695

Abstracts

2013 wurden 88 Abstracts publiziert.

Promotionen

Buck, Anna (Dr. med.): Der L-Argininstickstoffmonoxid-Stoffwechselweg bei Frühgeborenen.

Lämmermühle, Jan (Dr. med.): Einfluss verschiedener Transitionsmodelle auf den klinischen Verlauf nach pädiatrischer Nierentransplantation.

Slemties, Irina (Dr. med.): Die posttransplantationäre Hyperkaliämie ist kein prädiktiver Faktor für die Entwicklung persistierender Nierenfunktionsstörungen im ersten Jahr nach pädiatrischer Lebertransplantation.

Werner, Christin Deborah (Dr. med.): Entwicklung und Validation eines neuen Statistikmodells für die Prognose der Langzeit-Transplantatfunktion nach Nierentransplantation im Kindesalter.

Wissenschaftspreise

Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.): Award "Top Oral Abstract Presentation by Trainee" from the American Society of Nephrology, Annual Meeting of the American Society of Nephrology.

Schatz, Stephanie B.: Bestes Poster, Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Heidelberg.

Ahlenstiel, Thuriid (Dr. med.): Best Oral Presentation award der International Society of Pediatric Nephrology.

Kracht, Daniela (Dr. med.): Best Poster Award der International Society of Pediatric Nephrology.

Shammas, Hadeel: Posterpreis „Pathobiochemistry of gastrointestinal malfunction in a patient with Niemann-Pick Type C disease“ auf dem 4. Niemann-Pick Typ C Forum Berlin.

Janzen, Nils (Dr. rer. nat. Dr. med.): Posterpreis auf dem „XIIth International Congress of Pediatric Laboratory Medicine“ in Berlin,

„Trockenbluttest für das Therapiemonitoring bei der angeborenen Stoffwechselerkrankung Tyrosinämie Typ I“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): Chair Hepatology Committee der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); Sprecher Kinderlebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ).

Das, Anibh Martin (Prof. Dr. med.): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke; Pädiatrisches Mitglied der Ethikkommission der MHH.

Hartmann, Hans (Dr. med.): Treasurer of the Pediatric Commission, International League against Epilepsy (ILAE).

Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.): Council Member of the International Pediatric Nephrology Association (IPNA); Council Member of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN e.V.); Sprecher des Arbeitskreises Systemischer Lupus erythematoses der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); Chair of the Scientific Committee of the Joint Meeting of Paediatric Nephrology GPN and WGNP CPS; Chair of the CKD-MBD working group of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN e.V.); Sprecher des Arbeitskreises Systemischer Lupus erythematoses der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); Chair of the Scientific Committee of the Joint Meeting of Paediatric Nephrology GPN and WGNP CPS.

Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.): Vorsitzende des Scientific Advisory Boards und Stellvertreterin des Sprechers des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums (IFB) Transplantation; Leiterin des Teilbereichs C des Sonderforschungsbereichs 738 "Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate"; Sprecherin des Arbeitskreises Experimentelle Nephrologie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); Mitglied der "Working group Transplantation", European Society of Paediatric Nephrology (ESPN); Mitglied des "Publications and Communications Committee", International Pediatric Transplantation Association (IPTA); Vorsitzende des Nutzerrates, Pädiatrisches Forschungszentrum, Medizinische Hochschule Hannover; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Pape, Lars (Prof. Dr. med): Stv. Sprecher des Arbeitskreises Nierentransplantationsforschung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie; Chairman des Education Committee der International Pediatric Transplant Association (IPTA); Mitglied der "Working group Transplantation", European Society of Paediatric Nephrology; Mitglied des Vorstands, Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie; Mitglied des Vorstands, Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin; „Verfahren zur Bestimmung des Grades der allgemeinen Immunsuppression in einem Individuum und Anwendung hiervon“, Eingereicht 2012 bei Deutschem Patentamt und 2013 beim Europäischem Patentamt.

Klinik für Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen

Tel.: 0511/532-9138 • E-Mail: hansen.office@mh-hannover.de • mh-hannover.de

- Keywords: Asthma bronchiale, Mukoviszidose, interstitielle Lungenerkrankungen, perinatale immunologische Prägung, Immundefekte, rheumatische Erkrankungen

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie wird maßgeblich durch Forschungen zu pädiatrisch-pneumologischen Themen wie Asthma bronchiale, Mukoviszidose, interstitielle Lungenerkrankungen sowie zu immunologischen Themen wie der perinatalen immunologischen Prägung, Immundefekten und rheumatischen Erkrankungen geprägt. Für alle Themenbereiche werden sowohl grundlagenwissenschaftliche als auch klinische Studien durchgeführt. Im Deutschen Zentrum für Lungenerkrankungen (DZL) sowie in verschiedenen DFG-geförderten Projekten, bis 2013 auch im Sonderforschungsbereich 587 „Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie“, stehen vor allem die Themen Asthma bronchiale und Mukoviszidose im Mittelpunkt. Es wurden die immunologischen Mechanismen der Entstehung von Toleranz gegenüber Allergenen und den Entwicklungen anderer kausaler immunmodulatorisch geprägter Strategien zur Behandlung von Allergien und Asthma bronchiale analysiert. Die Klinik ist maßgeblich beteiligt an dem Aufbau einer nationalen pädiatrischen Asthma-Kohorte zur Identifikation von Subphänotypen und Biomarkern des Asthma bronchiale auf der Basis von klinischen und molekularen Parametern. Die Forschergruppen der Klinik sind an verschiedenen genomweiten Assoziationsstudien zur Identifikation von neuen Genen teilweise leitend beteiligt, deren Rolle bei Asthma und Atopie bisher unbekannt waren. Für die Mukoviszidose stehen Untersuchungen der Pathogenese der Erkrankung, Entwicklung neuer Therapiekonzepte und die Genomik von *Pseudomonas aeruginosa* im Mittelpunkt. Darüber hinaus werden die Mechanismen der Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt analysiert. Auch hier bestehen neben verschiedenen DFG-geförderten Projekten internationale EU-geförderte Netzwerke. Als Teil eines EU-geförderten Netzwerkes arbeitet die Klinik an der Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten bei interstitiellen Lungenerkrankungen. Gemeinsam mit den Herz-Thorax-Chirurgen und dem Exzellenzcluster REBIRTH führt sie u.a. in einem BMBF-geförderten Programm zu seltenen Erkrankungen experimentelle Untersuchungen zur Zelltherapie bei Lungenerkrankungen des Kindesalters durch. Schwerpunkte sind auch die Erforschung von Ursachen und neuen Behandlungsmöglichkeiten von verschiedenen Immundefekten und rheumatischen Erkrankungen.

Forschungsprojekte

Neue Therapiekonzepte für die hereditäre Pulmonale Alveolarproteinose

Die hereditäre pulmonale Alveolarproteinose (PAP) ist eine seltene, lebensbedrohliche Lungenerkrankung, bei der ein funktioneller Ausfall der Alveolarmakrophagen zur Anhäufung von Proteinen und Phospholipiden in den Alveolen führt. Die daraus resultierende, massive Anhäufung von proteinhaltigem Material in der Lunge (Abb. 1A-C) führt zu einer schweren respiratorischen Insuffizienz und Neigung zu lebensbedrohlichen pulmonalen Infektionen. Häufig versterben Alveolarproteinose-Patienten bereits im Säuglingsalter. Molekulargenetisch liegen pseudo-autosomal rezessiv vererbte Mutationen in den Genen CSFR2A und CSFR2B vor, die für den Granulocyte-Macrophage-Colony-stimulating-factor (GM-CSF)-Rezeptor kodieren. Diese Mutationen führen zu gestörter Expression und Funktion des GM-CSF Rezeptors (Abb. 1E-G) und letztlich einer Blockierung der Alveolarmakrophagenreifung in der Lunge, wo dann pulmonal phagozytiertes Protein nicht adäquat abgebaut werden kann.

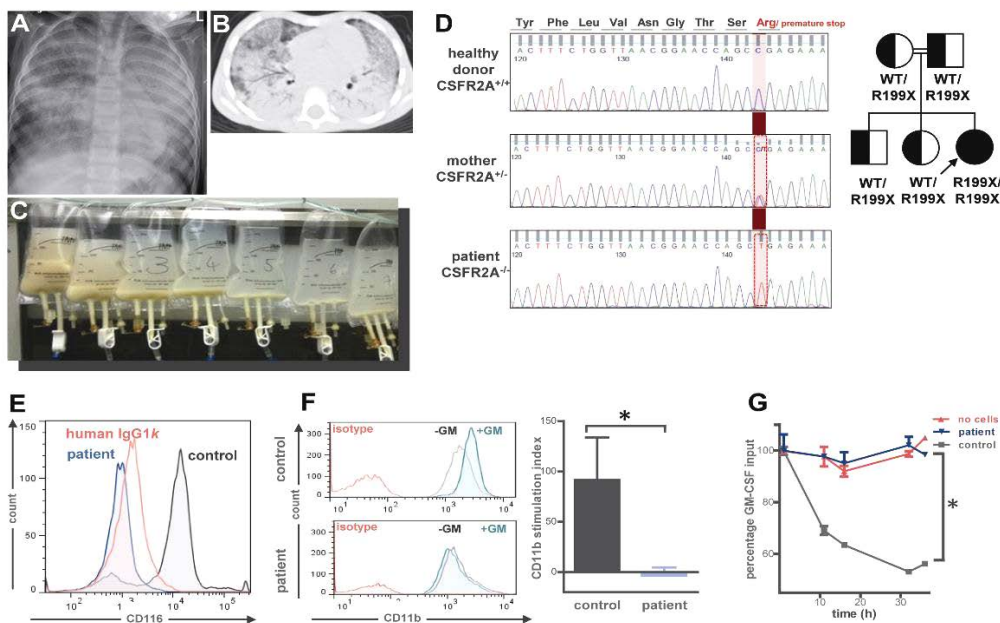


Abb. 1: Befunde einer dreijährigen Patientin mit hereditärer pulmonaler Alveolarproteinose (PAP; *aus (1)*). A/B: Röntgen-Thorax und Computertomographie mit massiven, ubiquitären pulmonalen Infiltraten. C: Bronchiallavagat, hoher Proteingehalt der gewonnenen Spülflüssigkeit (Spülung einer Lungenseite, Beutel à 500ml NaCl). D: Krankheitsspezifische Mutation; Elektrophonogramm und Stammbaum mit homozygoter CSFR2A Mutation, die zu einem vorzeitigen Stopcodon führt. E: Gestörte Expression der GM-CSF Rezeptor-Alpha-kette (Flowzytometrie). F: Gestörte CD11b-Heraufregulation nach GM-CSF Stimulation von Patienten-Granulozyten und G: gestörter GM-CSF Uptake von Patientenzellen im Gegensatz zu gesunden Kontrollzellen.

Die einzige derzeit mögliche Therapie ist die regelmäßige mehrstündige Ganzlungenlavage in Vollnarkose, ein belastender Eingriff mit hohem kardiorespiratorischen Risiko. Im murinen Modell konnte nachgewiesen werden, dass der PAP-Phänotyp durch Wiederherstellung der GM-CSF Rezeptor-Funktion mittels Genkorrektur und Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZ) vollständig korrigiert werden kann. Eine Knochenmarktransplantation oder ein HSZ-basierter Gentherapieansatz ist bei der PAP jedoch klinisch nicht anwendbar, da die hohe Vulnerabilität und Infektuszeptibilität der PAP-Lunge zu schweren HSZ-Transplantationsassoziierten Nebenwirkungen führen kann. Im bisher einzigen Versuch, eine PAP-Patientin mit einer Knochenmarktransplantation zu therapieren, verstarb die Patientin noch vor Engraftment der Spenderzellen an einer schweren pulmonalen Infektion.

Angeichts der Schwere der Erkrankung und der extrem limitierten und nebenwirkungsreichen derzeitigen Therapie sind neue, kausal ansetzende Behandlungsstrategien dringend erforderlich. Ziel unserer Arbeitsgruppe – in enger Kooperation mit der AG Reprogramming im REBIRTH Hannover unter der Leitung von Professor Thomas Moritz - ist nun die Etablierung einer neuartigen Gentherapie für PAP.

Hierbei möchten wir in erster Linie die Nutzung neuer Zellarten erforschen und zielen zum Beispiel auf die Transplantation von Monozyten/Makrophagen ab, die *in vitro* durch Differenzierung genkorrigierter induziert-pluripotenter Stammzellen (iPSC) gewonnen werden. Darüber hinaus möchten wir neue Wege in der Transplantation genkorrigierter Zellen gehen. Konkret möchten wir dem bisherigen HSZ-basierten Approach einen innovativen Ansatz entgegenstellen, bei dem die genkorrigierten Zellen in differenziertem Zustand direkt in das betroffene Organ gegeben werden. Dieses Konzept der „organotropen Transplantation differenzierter Zellen“ würde eines der Hauptprobleme heutiger Gentherapien, die Entwicklung sekundärer Leukämien, minimieren wenn nicht vermeiden. Eine fehlerhafte Integration viraler

Gentherapiekonstrukte in onkogene Stellen des Patientengenoms, Insertionsmutagenese mit konsekutiver Leukemogenese, ist invers mit dem Differenzierungsgrad der transplantierten Zelle korrigiert. Nach derzeitigem Kenntnisstand ließe sich das Risiko einer Gentherapie-assoziierten Leukämie durch Transplantation differenzierter Zellen effektiv umgehen.

Gemeinsam konnten die AG Moritz (Prof. Thomas Moritz, Dr. Nico Lachmann) und die AG Hansen (Prof. Gesine Hansen, Dr. Christine Happle) erstmalig die Herstellung PAP-Patienten-spezifischer iPSC zeigen (1). Hierzu wurden Blutstammzellen einer Patientin reprogrammiert. Aus diesen PAP-spezifischen iPSC wurden dann krankheitsspezifische Makrophagen differenziert, anhand derer die Erkrankungs-pathologie in vitro nachgestellt werden konnte. In einem zweiten Schritt zeigten wir erstmals die erfolgreiche Genkorrektur der humanen PAP (Abb. 2).

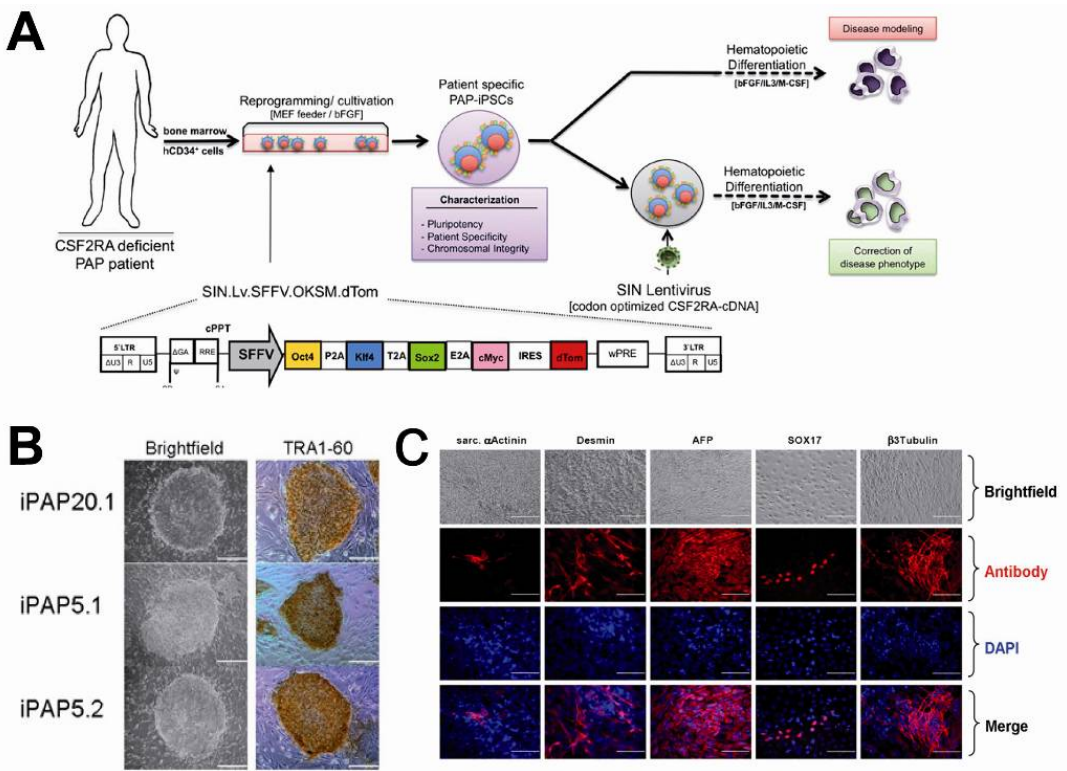


Abb. 2: Herstellung patientenspezifischer iPSC für pulmonale Alveolarproteinoase. A: Konzept, HSZ des Patienten werden durch die Einführung von vier Reprogrammierungsfaktoren in den pluripotenten Zustand rückprogrammiert um ein „in vitro Disease Modeling“ zu ermöglichen und eine Genkorrektur zu evaluieren. B: Typische iPSC-Klone, positiv für den pluripotenten Stammzellmarker TRA1-60. C: Die iPSC Klone können in Zellen der drei Keimblätter differenziert werden.

Die myeloide Differenzierung der PAP-iPSC (Abb. 3A) erbrachte krankheitsspezifische Makrophagen (Abb. 3b), die PAP-charakteristische Merkmale wie gestörte CD11b-Heraufregulation nach GM-CSF Stimulation (Abb. 3C), gestörten GM-CSF Uptake (Abb. 3D) und gestörte Phagozytose (Abb. 3E) zeigten. Hingegen zeigte sich bei Makrophagen aus Kontroll-iPSC (H9 embryonic stem cell derived oder HSZ-derived iPSC) eine im Vergleich zu Primärzellen normale Reaktion auf GM-CSF.

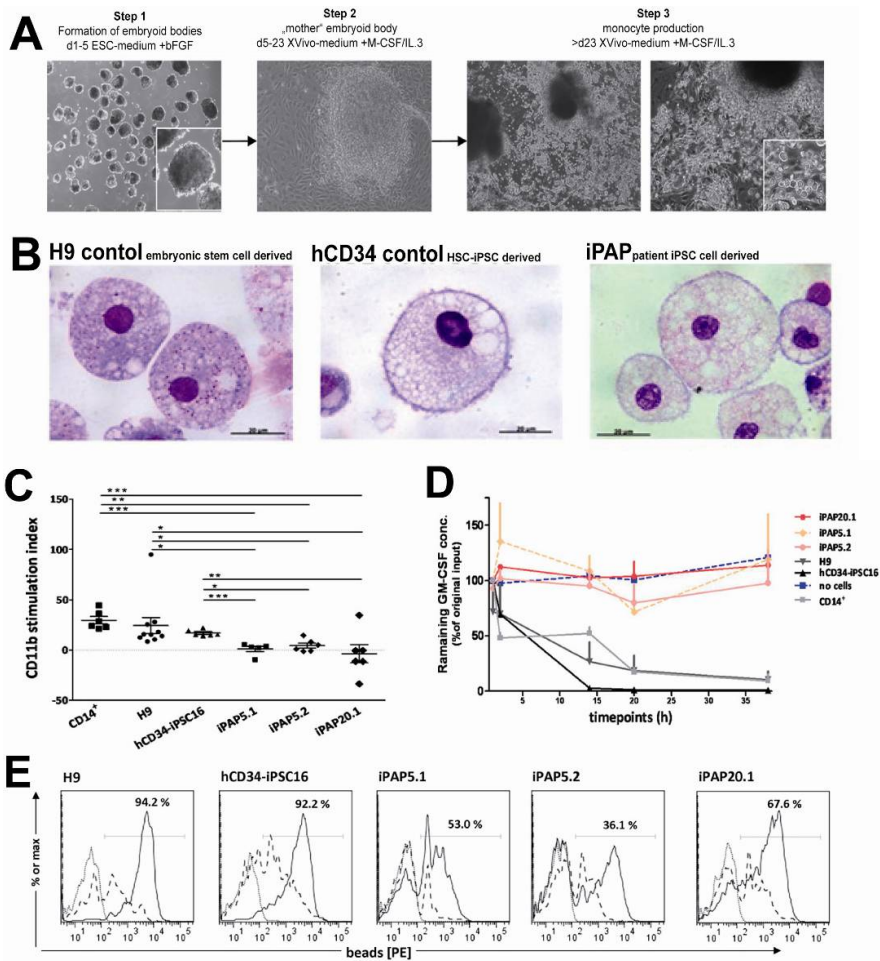


Abb. 3: Differenzierung PAP-spezifischer iPSC und „Disease Modeling“. A: Protokoll, „embryoid body“ Formation der iPSC und anschließende Kultivierung in Medium mit Macrophage-colony-stimulating-factor (M-CSF) und Interleukin (IL-)3. B: Typische Makrophagenmorphologie nach der Differenzierung. C: Gestörte CD11b Heraufregulation in PAP-iPSC-derived Makrophagen (iPAP) im Gegensatz zu den Kontrollzellen (CD14+: primäre Monozyten; H9: Makrophagen aus embryonalen Stammzellen; hCD34: HSZ-basierte iPSC-derived Makrophagen). D: Gestörte GM-CSF Clearance in PAP-iPSC-derived Makrophagen, E: Reduzierte Phagozytoserate in PAP-spezifischen im Gegensatz zu Kontrollzellen.

Nachdem die PAP-spezifische Zellpathologie mittels PAP-iPSC-basierter Makrophagen nachgespielt werden konnte, wurde eine in vitro Genkorrektur der Patienten-iPSC durchgeführt. Hierzu wurde ein kodonoptimiertes SIN-lentivirales Konstrukt genutzt (Abb. 2A). Die Genkorrektur der PAP-iPSC-Klone beeinflusste die Pluripotenz der Zellen nicht. Nach der Differenzierung der genkorrigierten PAP-iPSC-Klone erhielten wir Makrophagen mit typischer Morphologie (Abb. 4A), die im Gegensatz zu Makrophagen aus unkorrigierten PAP-iPSC nun jedoch eine klare GM-CSF Responsivität zeigten und sowohl GM-CSF aus dem Medium aufnehmen (Abb. 4B), als auch CD11b in Reaktion auf GM-CSF hochregulieren (Abb. 4C) und ausreichend phagozytieren (Abb. 4C) konnten.

Zusammenfassend konnten wir erstmals die Herstellung PAP-spezifischer iPSC zeigen und führten die erste erfolgreiche in vitro Genkorrektur an humanen PAP-Zellen durch. Wir wollen dieses Modell nutzen, um den therapeutischen Nutzen solch genkorrigierter Zellen weiter zu evaluieren.

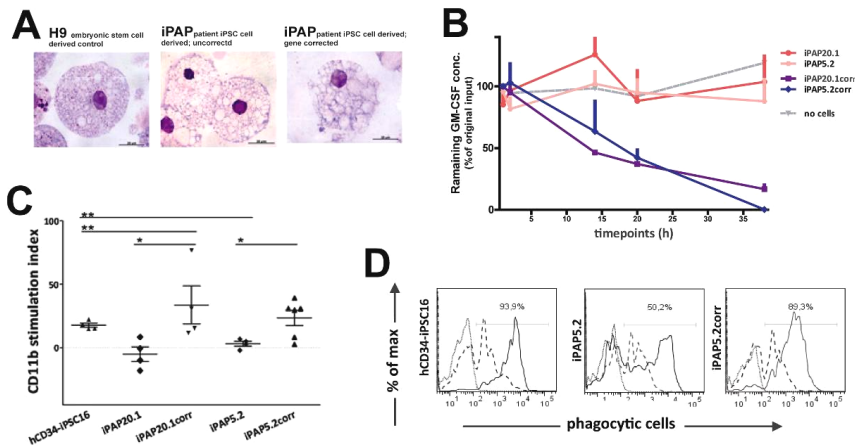


Abb. 4: Genkorrektur PAP-spezifischer iPSC. A: Typische Makrophagenmorphologie nach Differenzierung von Kontroll- und PAP spezifischer unkorrigierter und korrigierter iPSC-Klone. B: Hergestellte GM-CSF Clearance in genkorrigierten PAP-iPSC-derived Makrophagen („corr“ in blau und violett). C: Hergestellte CD11b Heraufregulation nach genetischer Korrektur der iPSC-Klone (iPAP) im Gegensatz zu unkorrigierten Zellen. D: Normale Phagozytoserate in Makrophagen aus genkorrigierten PAP-spezifischen iPSC.

Im Tiermodell konnten wir zeigen, dass die intratracheale Transplantation gesunder Monozyten eine Heilung der PAP ermöglicht (Happle, Lachmann et al. Manuskript eingereicht). Hierzu arbeiteten wir in zwei unabhängigen Mausmodellen, zum einen mit einem murinen Stamm, der einen GM-CSF-Rezeptorketten-Knockout trägt, zum anderen in einem humanisierten Modell. Im murinen Modell konnten wir zeigen, dass die intratracheale Transplantation von gesunden Makrophagen-Vorläuferzellen zu einem Langzeit-Engrafftment von funktionellen Makrophagen in den Lungen der PAP-Tiere führte. Dieses Engrafftment ging mit einem signifikanten Therapieeffekt im Sinne einer klaren Milderung des PAP-Phänotyps einher (Abb. 5).

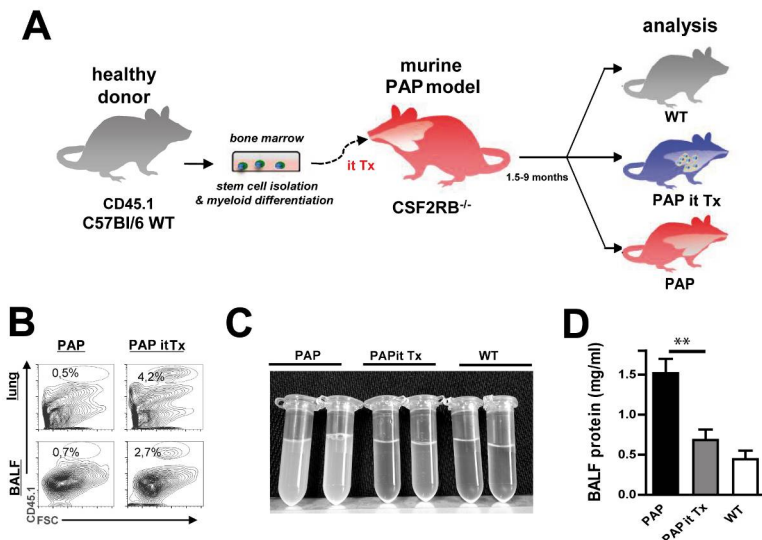


Abb. 5: Intratracheale Transplantation gesunder Makrophagenvorläuferzellen für PAP. A: Konzept, aus dem Knochenmark gesunder Spendertiere werden mittels myeloider Differenzierung Makrophagen-Vorläufer hergestellt, die dann intratracheal in PAP-Tiere transplantiert werden. Der Therapieerfolg wird nach 1.5 bis 9 Monaten beurteilt. B: Zellengrafftment in den Lungen und der bronchoalveolären Lavage (BALF) der Rezipiententiere (PAP it Tx). C: deutliche Minderung der BALF-Proteinose und BALF-Proteinkonzentration nach der Therapie (6 Wochen post intratrachealer Transplantation).

Denselben klaren Therapieeffekt konnten wir in einem humanisierten PAP-Modell durch organotrope Transplantation gesunder humaner Makrophagenvorläufer erreichen. Unsere bisherigen Arbeiten wurden mit dem „Eva Luise und Host Köhler Preis“ für seltene Erkrankungen ausgezeichnet, der im Februar 2013 in Berlin an Professor Gesine Hansen, Dr. Christine Happle, Prof. Thomas Moritz und Dr. Nico Lachmann verliehen wurde.

Lachmann N*, Happle C*, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenig S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G*, Moritz T*, Gene correction of human induced Pluripotent Stem Cells repairs the cellular phenotype in Pulmonary Alveolar Proteinosis. 2013, Am J of Respir Crit Care Med, (2014) 189(2): 167-182 (11,080)

* these authors contributed equally

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Exp. Hämatologie/MHH Lachmann, Nico (Dr. med), Exp. Hämatologie/MHH Happle, Christine (Dr. med.), Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH; Förderung: Eva Luise und Horst Köhler Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Vernebelung und anschließende pulmonale sowie nasale Applikation von aus menschlichem Blutplasma isolierten Immunglobulinen.

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: CLS Behring GmbH, Pari GmbH; Förderung: CLS Behring GmbH

Development an IgM-specific anti PnPS ELISA for in vivo assessment of functional MZB defects.

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: The Binding Sire, Birmingham, UK

Effects of transfusion thresholds on neurocognitive outcome of extremely low birth weight infants (ETTNO)

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Franz, Axel (PD Dr. med.), Universität Tübingen; Förderung: DFG

German Neonatal Network (GNN)

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.), Peter, Corinna (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Göpel, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Universität Lübeck; Förderung: DFG

An Oligo-Center Observational Study to Collect Data in Preterm Neonates Born at or Above 27 + 0 Weeks of Gestational Age who are Sufficiently Stable on Non-Invasive Ventilatory Support.

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Herting, Egbert (Prof. Dr. med.), Universität Lübeck; Förderung: MDT

Mechanismen der IL-17A-vermittelten pulmonalen Entzündung: Ansätze für therapeutische Interventionen.

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Evaluation anti-inflammatorischer Substanzen zur Behandlung der Th17-abhängigen Atemwegs-entzündung bei zytischer Fibrose.

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Förderung: Christiane-Herzog-Stiftung

Randomisierte PRINTO-Studie zur Juvenilen Dermatomyositis (Steroide versus Steroide und Methotrexat versus Steroide und Cyclosporin A).

■ Projektleitung: Dressler, Frank (Dr. med.); Förderung: Pediatric Rheumatology International Trials Organisation

DAISY-Studie zu Neugeborenen mit Clostridienenteritis

■ Projektleitung: Dressler, Frank (Dr. med.); Förderung: Astellas Pharma

SFB 587 Verbundprojekt, TP B14: Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 587 Verbundprojekt, Z1: Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereiches

■ 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 II), Projekt RP3

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO, MHH; Förderung: BMBF

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

Intratracheale Transplantation genterapeutisch korrigierter Monozyten als innovativer Therapieansatz bei der pulmonalen Alveolarproteinose

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner Stiftung

Innovative Gentherapie bei seltenen monogenen Erkrankungen der Lunge

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Eva Luise und Horst Köhler Stiftung

GO-Bio 4: Chipzytometrie als neue Technologie zur tiefgreifenden Zellanalyse

■ Projektleitung: Hennig, Christian (Dr. med.); Förderung: BMBF/PTJ

Sport als Therapie im Alltag der CF

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: CF-Selbsthilfe "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: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin, MHH; Förderung: Abbott Arzneimittel GmbH

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.

Evaluation eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells für Patienten mit seltenen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Versorgung am Beispiel der Mukoviszidose (VEMSE)

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose Institut gGmbH, gemeinsamer Bundesausschuss

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

SFB 587 Verbundprojekt, 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.); Förderung: DFG

NGFN Plus Verbundprojekt: Genomnetz Umweltbedingte Erkrankungen: Genetische Ätiologie des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Allergie-relevante Analytik mit Nano-Reagenzien (nanoARA): Gewinnung und Kultivierung primärer und immortalisierter basophiler Granulozyten (AiF Teilprojekt VP 3150701SB3)

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Förderung: BMWi

Reciprocal Modulation of Basophils and B cells in Health and Disease

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.), MHH; Renner, Ellen (PD Dr. med.), LMU München; Förderung: DFG

Investigating the role of the B cell compartment in the pathogenesis of asthma. Deutsches Zentrum für Lungenerkrankungen. Teilprojekt AA2.1

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: BMBF

Investigating the role of B cells and basophils in systemic lupus erythematosus

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Förderung: Wolfgang Schulze Stiftung

Functional analysis of the neonatal B cell compartment (Marie-Curie IRG 256373)

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Förderung: EU

Investigating the effect of Etanercept on the peripheral B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Thon, Angelika (Dr. med.), MHH; Huppertz, Hans-Iko (Prof. Dr. med.), Prof. Hess-Kinderklinik Bremen; Förderung: Pfizer

Opportunities for life in paediatric organ transplant recipients: Teilprojekt Studie zur Verbesserung der Therapiemitarbeit bei lungentransplantierten Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Müller, Carsten (Dr. med.); Förderung: BMBF

Kinderlungenregister - Internationales Register und Biobank für seltene Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (Dr. med.); Griese, Matthias (Prof. Dr. med.), München; Seidenberg, Jürgen (Prof. Dr. med.), Oldenburg; Kooperationspartner: Brasch, Frank (Prof. Dr. med.) Bielefeld; Ahrens, Frank (Dr. med.) Hamburg; Schulze, Johannes (Dr. med.) Frankfurt; Förderung: BMBF

Inzeptionskohorte für neu diagnostizierte Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (ICON)

■ Projektleitung: Thon, Angelika (Dr. med.); Förderung: BMBF

Beschreibung und funktionelle Analyse der beta-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals SCNN1B als krankheitsmodifizierendes Gen bei Patienten mit Mukoviszidose

■ Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nürnberg, Peter (Prof. Dr. rer. nat.) Cologne Center for Genomics, Universität Köln; Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

Das Pseudomonas aeruginosa Pangenom: Bedeutung der Genomdiversität für die bakterielle Pathogenität und die Wirtsantwort bei Atemwegsinfektionen

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gulbins, Erich (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Duisburg – Essen; Goesmann, Alexander (Dr. rer. nat.), Universität Bielefeld; Hecker, Michael (Prof. Dr. rer. nat.), Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Förderung: BMBF

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: 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

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

Adaptationsprozesse von Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit cystischer Fibrose und deren Auswirkungen auf das pathogene Potential eines Stammes

■ Projektleitung: Cramer, Nina (Dr. rer. nat.); Förderung: Christiane-Herzog-Stiftung

Genetische Modifikation des CFTR-Gens zur Langzeit-Korrektur bei Cystischer Fibrose.

Forschungsverbund GALENUS, Teilprojekt 6: Funktionelle Evaluation des Gentransfers in CF Mäusen in einem Infektionsmodell

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rosenecker, Josef (Prof. Dr.), Universität München, Rudolph, Carsten (PD Dr. rer. nat.) Ethris GmbH Planegg; Cathomen, Toni (Prof. Dr. rer. nat), Universität Freiburg; Weber, Wolf-Michael (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Münster; Zoltan, Ivics (Prof. PhD), Paul-Ehrlich-Institut Langen; Förderung: BMBF

Culture-independent analysis of bacterial communities for optimised diagnosis and treatment of patients with CF

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), MHH, Bals, Robert (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Müller, Lutz (Prof. Dr. med.), Universität des Saarlandes; Förderung: Mukoviszidose e.V.

A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, 3-Part-Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/VX-770 Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Vertex Inc., Cambridge, Ma., USA

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor Monotherapy and in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older with Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.); Förderung: Vertex Inc., Cambridge, MA, USA

Charakterisierung molekularer Prozesse der mikrobiellen Toleranzinduktion in Neonaten und ihre Bedeutung für die Pathogenese der neonatalen Sepsis

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: Appenrodt Stiftung

Experimentelle Neonatologie (W2-Stiftungsprofessur)

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ure, Benno (Prof. Dr. med.), Kinderchirurgie/ MHH; Förderung: Appenrodt-Stiftung

Atopic Disease Childhood Risk in the Second Generation of the Study on Occupational Allergy Risk participants

■ Projektleitung: Radon, Katje (Prof. Dr. med.), LMU München; Kooperationspartner: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Originalpublikationen

Bezuidt OK, Klockgether J, Elsen S, Attree I, Davenport CF, Tümmler B. Intracolon genome diversity of *Pseudomonas aeruginosa* clones CHA and TB. *BMC Genomics* 2013;14:416-2164-14-416

Bielecki P, Komor U, Bielecka A, Müsken M, Puchalka J, Pletz MW, Ballmann M, Martins dos Santos VA, Weiss S, Häussler S. Ex vivo transcriptional profiling reveals a common set of genes important for the adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to chronically infected host sites. *Environ Microbiol* 2013;15(2):570-587

Börgeling Y, Schmolke M, Viemann D, Nordhoff C, Roth J, Ludwig S. Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Impairs Influenza Virus-Induced Primary and Secondary Host Gene Responses and Protects Mice from Lethal H5N1 Infection. *J Biol Chem*

2014;289(1):13-27

Bornelov S, Saaf A, Melen E, Bergstrom A, Torabi Moghadam B, Pulkkinen V, Acevedo N, Orsmark Pietras C, Ege M, Braun-Fahrlander C, Riedler J, Doekes G, Kabesch M, van Hage M, Kere J, Scheynius A, Soderhall C, Pershagen G, Komorowski J. Rule-based models of the interplay between genetic and environmental factors in childhood allergy. *PLoS One* 2013;8(11):e80080

Bush A, Anthony G, Barbato A, Cunningham S, Clement A, Epaud R, Gilbert C, Goldbeck L, Kronfeld K, Nicholson AG, Schwerk N, Griese M, ch-ILD collaborators. Research in progress: put the orphanage out of business. *Thorax* 2013;68(10):971-973

- De Soyza A, Hall AJ, Mahenthiralingam E, Drevinek P, Kaca W, Drulis-Kawa Z, Stoitsova SR, Toth V, Coenye T, Zlosnik JE, Burns JL, Sa-Correia I, De Vos D, Pirnay JP, J Kidd T, Reid D, Manos J, Klockgether J, Wiehlmann L, Tümmler B, McClean S, Winstanley C, On behalf of EU FP7 funded COST Action BM1003 "Cell surface virulence determinants of cystic fibrosis pathogens". Developing an international *Pseudomonas aeruginosa* reference panel. *Microbiologyopen* 2013;2(6):1010-1023
- Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvarinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Schaub B, Lauener R, Kabesch M, Pfefflerle PI, Frey U, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Ege MJ, PASTURE Study Group. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(2):129-138
- Dittrich AM, Meyer HA, Hamelmann E. The role of lipocalins in airway disease. *Clin Exp Allergy* 2013;43(5):503-511
- Dressler F, Thon A. Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis + Rheuma* 2013;33(1):25-32
- Eckert JK, Kim YJ, Kim JI, Gurtler K, Oh DY, Sur S, Lundvall L, Hamann L, van der Ploeg A, Pickkers P, Giamarellos-Bourboulis E, Kubarenko AV, Weber AN, Kabesch M, Kumpf O, An HJ, Lee JO, Schumann RR. The crystal structure of lipopolysaccharide binding protein reveals the location of a frequent mutation that impairs innate immunity. *Immunity* 2013;39(4):647-660
- Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodriguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013;45(7):808-812
- Foell DMD, Wittkowski H, Kessel C, Luken A, Weinhage T, Varga G, Vogl T, Wirth T, Viemann D, Björk P, van Zoelen MA, Gohar F, Srikrishna G, Kraft M, Roth J. Pro-inflammatory S100A12 can Activate Human Monocytes via Toll-like Receptor 4. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(12):1324-1334
- Friesenhagen J, Viemann D, Börgeling Y, Schmolke M, Spiekermann C, Kirschnek S, Ludwig S, Roth J. Highly Pathogenic Influenza Viruses Inhibit Inflammatory Response in Monocytes via Activation of Rar-Related Orphan Receptor RORalpha. *J Innate Immun* 2013;5(5):505-518
- Gathmann B, Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, Notheis G, Ehl S, Ritterbusch H, Baumann U, Meyer-Bahlburg A, Witte T, Schmidt R, Borte M, Borte S, Linde R, Schubert R, Bienemann K, Laws HJ, Dueckers G, Roesler J, Rothoef T, Krüger R, Scharbatke EC, Masjosthusmann K, Wasmuth JC, Moser O, Kaiser P, Gross-Wielsch U, Classen CF, Horneff G, Reiser V, Binder N, Elhelou SM, Klein C, Grimbacher B, Kindle G. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol* 2013;173(2):372-380
- Griese M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glöckner-Pagel J, Brasch F, National EAA Study Group. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:121-1172-8-121
- Griese M, Kappler M, Eismann C, Ballmann M, Junge S, Rietschel E, van Koningsbruggen-Rietschel S, Staab D, Rolinck-Werninghaus C, Mellies U, Köhnlein T, Wagner T, König S, Teschler H, Heuer HE, Kopp M, Heyder S, Hammermann J, Küster P, Honer M, Mansmann U, Beck-Speier I, Hartl D, Fuchs C, Glutathione Study Group, Hector A. Inhalation treatment with glutathione in patients with cystic fibrosis. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(1):83-89
- Hartmann Carolin, Müller Carsten, Weißbrodt Hartmut, Suerbaum Sebastian, Tintelnot Kathrin, Stolle Stefan, Hansen Gesine, Sedlacek Ludwig. Successful prevention of scedosporiosis after lung transplantation in a cystic fibrosis patient by combined local and systemic triazole therapy. *Medical Mycology Case Reports* 2013;2:116-118
- Hennig C, Ilginus C, Boztug K, Skokowa J, Marodi L, Szaffarska A, Sass M, Pignata C, Kilic SS, Caragol I, Baumann U, Klein C, Welte K, Hansen G. High-content cytometry and transcriptomic biomarker profiling of human B-cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(1):172-180
- Honecker F, Rohlfing T, Harder S, Braig M, Gillis AJ, Glaesener S, Baret C, Bokemeyer C, Buck F, Brümmendorf TH, Looijenga LH, Balabanov S. Proteome analysis of the effects of all-trans retinoic acid on human germ cell tumor cell lines. *J Proteomics* 2014;96:300-313
- Inci I, Hillinger S, Arni S, Jungraithmayr W, Inci D, Vogt P, Leskosek B, Hansen G, Weder W. Surfactant improves graft function after gastric acid-induced lung damage in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2013;95(3):1013-1019
- Jeske M, Lohse P, Kallinich T, Berger T, Rietschel C, Holzinger D, Kamlah C, Lankisch P, Berendes R, Dueckers G, Horneff G, Lilienthal E, Haas JP, Giese A, Dressler F, Berrang J, Braunewell L, Neudorf U, Niehues T, Föll D, Lainka E. Genotyp-Phänotyp- sowie Genotyp-Herkunft-Korrelationen bei in Deutschland lebenden Kindern mit familiärem Mittelmeerfieber (AID-NET). *Klin Padiatr* 2013;225(6):325-330
- Jeukens J, Boyle B, Bianconi I, Kukavica-Ibrulj I, Tümmler B, Bragonzi A, Levesque RC. Complete Genome Sequence of Persistent Cystic Fibrosis Isolate *Pseudomonas aeruginosa* Strain RP73. *Genome Announc* 2013;1(4):10.1128/genomeA.00568-13
- Kabesch M. Epigenetics in asthma and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14(1):62-68
- Klotsche J, Minden K, Thon A, Ganser G, Urban A, Horneff G. Improvement in Health-related Quality of Life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept.

- Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(2):253-262
- Konrad K, Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein MH, Gohlke B, Schofl C, Seufert J, Thon A, Holl RW. Cystic fibrosis-related diabetes compared with type 1 and type 2 diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29(7):568-575
- Kriemler S, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, Stüssi C, Hebestreit H. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: A randomised controlled trial. *J Cyst Fibros* 2013;12(6):714-720
- Lachmann N, Happle C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G, Moritz T. Gene Correction of Human Induced Pluripotent Stem Cells Repairs the Cellular Phenotype in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(2):167-182
- Melen E, Granell R, Kogevinas M, Strachan D, Gonzalez JR, Wjst M, Jarvis D, Ege M, Braun-Fahrlander C, Genuneit J, Horak E, Bouzigon E, Demenais F, Kauffmann F, Siroux V, Michel S, von Berg A, Heinzmann A, Kabesch M, Probst-Hensch NM, Curjuric I, Imboden M, Rochat T, Henderson J, Sterne JA, McArdle WL, Hui J, James AL, William Musk A, Palmer LJ, Becker A, Kozyrskyj AL, Chan-Young M, Park JE, Leung A, Daley D, Freidin MB, Deev IA, Ogorodova LM, Puzryev VP, Celedon JC, Brehm JM, Cloutier MM, Canino G, Acosta-Perez E, Soto-Quiros M, Avila L, Bergstrom A, Magnusson J, Soderhall C, Kull I, Scholtens S, Marika Boezen H, Koppelman GH, Wijga AH, Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Lau S, Lee YA, Standl M, Tiesler CM, Flexeder C, Heinrich J, Myers RA, Ober C, Nicolae DL, Farrall M, Kumar A, Moffatt MF, Cookson WO, Lasky-Su J. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43(4):463-474
- Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Mazaleyrat N, Weber J, Karvonen AM, Hirvonen MR, Braun-Fahrlander C, Lauener R, von Mutius E, Kabesch M, Tost J, PASTURE study group. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013;68(3):355-364
- Naehrlich L, Ballmann M, Davies J, Derichs N, Gonska T, Hjelte L, van Koningsbruggen-Rietschel S, Leal T, Melotti P, Middleton P, Tümmler B, Vermeulen F, Wilschanski M, on behalf of the ECFS Diagnostic Network Working Group. Nasal potential difference measurements in diagnosis of cystic fibrosis: An international survey. *J Cyst Fibros* 2014;13(1):24-28
- Orivuori L, Loss G, Roduit C, Dalphin JC, Depner M, Genuneit J, Lauener R, Pekkanen J, Pfefferle P, Riedler J, Roponen M, Weber J, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Vaarala O, PASTURE Study Group. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clin Exp Allergy* 2014;44(1):102-112
- Pandey RC, Michel S, Schieck M, Binia A, Liang L, Klopp N, Franke A, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Illig T, Kabesch M. Polymorphisms in extracellular signal-regulated kinase family influence genetic susceptibility to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(4):1245-1247
- Pandey RC, Michel S, Tesse R, Binia A, Schedel M, Liang L, Klopp N, Franke A, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Illig T, Kabesch M. Genetic variation in the Toll-like receptor signaling pathway is associated with childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):602-605
- Peter C, Wenzlaff P, Krümpelmann J, ALZen G, Bueltmann E, Grüssner S. Perinatal Morbidity and Early Neonatal Mortality in Twin Pregnancies. *OJOG* 2013;3(1):78-89
- Pinto LA, Michel S, Klopp N, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Gorski M, Illig T, Kabesch M. Polymorphisms in the IRF-4 gene, asthma and recurrent bronchitis in children. *Clin Exp Allergy* 2013;43(10):1152-1159
- Potaczek DP, Michel S, Sharma V, Zeilinger S, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Illig T, Kabesch M. Different FCER1A polymorphisms influence IgE levels in asthmatics and non-asthmatics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(5):441-449
- Saran S, Tran DD, Klebba-Färber S, Moran-Losada P, Wiehlmann L, Koch A, Chopra H, Pabst O, Hoffmann A, Klopffleisch R, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex, contributes to processing of a subset of wingless/integrated (Wnt) target mRNAs and integrity of the gut epithelial barrier. *BMC Cell Biol* 2013;14(1):51
- Scheuing N, Holl RW, Dockter G, Fink K, Junge S, Naehrlich L, Smaczny C, Staab D, Thalhammer G, van Koningsbruggen-Rietschel S, Ballmann M. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One* 2013;8(12):e81545
- Schieck M, Michel S, Suttner K, Illig T, Zeilinger S, Franke A, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Kerzel S, Kabesch M. Genetic variation in T17 pathway genes, childhood asthma, and total serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):888-891
- Sharma V, Michel S, Gaertner V, Franke A, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Potaczek DP, Kabesch M. A role of FCER1A and FCER2 polymorphisms in IgE regulation. *Allergy* 2014;69(2):231-236
- Stanke F, van Barneveld A, Hedtfeld S, Wölfl S, Becker T, Tümmler B. The CF-modifying gene EHF promotes p.Phe508del-CFTR residual function by altering protein glycosylation and trafficking in epithelial cells. *Eur J Hum Genet* 2013;DOI: 10.1038/ejhg.2013.209
- Tümmler B. Mukoviszidose. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161(5):399-405
- Tümmler B. Mutation-specific therapy in cystic fibrosis: the earlier, the better. *Lancet Respir Med* 2013;1(8):591-592

von Kanel T, Stanke F, Weber M, Schaller A, Racine J, Kraemer R, Chanson M, Tümmler B, Gallati S. Clinical and molecular characterization of the potential CF disease modifier syntaxin 1A. *Eur J Hum Genet* 2013;21(12):1462-1466

Winterberg T, Vieten G, Feldmann L, Yu Y, Hansen G, Hennig C, Ure BM, Kuebler JF. Neonatal murine macrophages show enhanced chemotactic capacity upon toll-like receptor stimulation. *Pediatr Surg Int* 2014;30(2):159-164

Wong GK, Goldacker S, Winterhalter C, Grimbacher B, Chapel H, Lucas M, Alecsandru D, McEwen D, Quinti I, Martini H, Milito C, Schmidt RE, Ernst D, Espanol T, Vidaller A, Carbone J, Fernandez-Cruz E, Lougaris V, Plebani A, Kutukculer N, Gonzalez-Granado LI, Contreras R, Kiani-Alikhan S, Ibrahim MA, Litzman J, Jones A, Gaspar HB, Hammarstrom L, Baumann U, Warnatz K, Huissoon AP, Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Clin Exp Immunol* 2013;172(1):63-72

Zariwala MA, Gee HY, Kurkowiak M, Al-Mutairi DA, Leigh MW, Hurd TW, Hjeij R, Dell SD, Chaki M, Dougherty GW, Adan M, Spear PC, Esteve-Rudd J, Loges NT, Rosenfeld M, Diaz KA, Olbrich H, Wolf WE, Sheridan E, Batten TF, Halbritter J, Porath JD, Kohl S, Lovric S, Hwang DY, Pittman JE, Burns KA, Ferkol TW, Sagel SD, Olivier KN, Morgan LC, Werner C, Raidt J, Pennekamp P, Sun Z, Zhou W, Airik R, Natarajan S, Allen SJ, Amirav I, Wieczorek D, Landwehr K, Nielsen K, Schwerk N, Sertic J, Köhler G, Washburn J, Levy S, Fan S, Koerner-Rettberg C, Amselem S, Williams DS, Mitchell BJ, Drummond IA, Otto EA, Omran H, Knowles MR, Hildebrandt F. ZMYND10 is mutated in primary ciliary dyskinesia and interacts with LRR6. *Am J Hum Genet* 2013;93(2):336-345

Übersichtsarbeiten

Stanke F, Tümmler B, Stuhmann M. Mukoviszidose - eine pleiotrope Ionenkanalerkrankung mit wesentlicher Lungenbeteiligung. *Medizinische Genetik* 2013;25(4):486-492

Buchbeiträge, Monografien

Chouvarine P, Tümmler B, Davenport C. Computational Approaches for Metagenomic Datasets. In: Nelson Karen E [Hrsg.]: *Encyclopedia of Metagenomics*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013. (Springer Reference)

Frey U, Gappa M, Eber E, von Mutius E, Barben J, Hammer J, Hamelmann E, Horak E, Schuster A, Hansen G, Seidenberg J, Modl M. Obstruktive Atemwegserkrankungen. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U [Hrsg.]: *Pädiatrische Pneumologie*. 196 Tabellen. 3., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2014. S. 540-586

Junge S. CF- Gastrointestinale Manifestation. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U [Hrsg.]: *Pädiatrische Pneumologie*: mit 196 Tabellen; [plus Extras online]. 3., voll. überarb. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2013. S. 621-625

Schwerk N. Kapitel 32: Bronchitis. In: Griese M, Nicolai T, Albert M [Hrsg.]: *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie - Therapie:*

Behandlung, Rehabilitation, Prophylaxe - Fallbeispiele. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 287-291

Schwerk N. Pleuraerguss, Pneumothorax, Chylothorax und Hämatothorax. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U [Hrsg.]: 3., voll. überarb. Aufl. Berlin: Springer Berlin, 2013. S. 734-742

Schwerk N, Brinkmann F, Grasemann H. Pneumothorax and pneumomediastinum. In: Eber E, Midulla F [Hrsg.]: *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine*. Sheffield: European Respiratory Society, 2013. S. 485-491

Thon A. Dermatomyositis. In: Wagner N, Dannecker G [Hrsg.]: *Pädiatrische Rheumatologie*. 2., überarb. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2014. S. 349-366

Tümmler B. Basisdefekt und Disposition zur mikrobiellen Atemwegskolonisation. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U [Hrsg.]: 3., voll. überarb. Aufl. Berlin: Springer Berlin, 2013. S. 606-610

Tümmler B, Stanke F. Genomic DNA: Purification. In: Cox M [Hrsg.]: *Encyclopedia of life sciences (eLS)*. Hoboken, NJ: Wiley, 2013. S. DOI: 10.1002/9780470015902.a0005330.pub2

Wintergerst U, Baumann U, Buchholz M, Feiterna-Sperling C, Grosch-Wörner I, Königs C, Notheis G, Wahn V. HIV-Infektion. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie [Hrsg.]: *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 6., voll. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2013. S. 314-331

Abstracts

2013 wurden 60 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.): Identifikation immunologischer Determinanten der Sensibilisierungs- und der Effektorphase in Mausmodellen des Asthma bronchiale.

Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.): Untersuchung des Einflusses einer veränderten Genexpression auf die Entwicklung und Funktion von B-Zellen im Hinblick auf Immundefekte und Autoimmunität.

Promotionen

Pandey, Ramesh Chandra (PhD): TLR pathway genes and genetic susceptibility to asthma and atopy.

Ritzkat, Anika (Dr. med.): The role of presenilin-1 (PSEN-1) in lung alveolar type II cell surfactant synthesis and proliferation.

Wissenschaftspreise

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Happle, Christine (Dr. med.); Lachmann, Nico (Dr. med.); Eva Luise und Horst Köhler Forschungspreis.

Junge, Sibylle (Dr. med.): Posterpreis des Mukoviszidose e.V.

Stanke, Frauke (PD Dr. rer. nat.): Windorfer-Preis des Mukoviszidose e.V.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): Präsident der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Sprecher SFB 587; Beiratsmitglied des NGFN, Bundesministerium für Bildung und Forschung; Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie; Berufenes Mitglied der Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied im Organizing Committee der jährlichen American Thoracic Society Konferenzen; Mitglied im Kuratorium des Zentrums für Gesundheitsethik an der Evangelischen Akademie Loccum; Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (DFG, BMBF, Wellcome Trust); Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Journal of Allergy and Clinical Immunology, Journal of Immunology, Journal of Clinical Investigation, Clinical Experimental Allergy, Allergy, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Allergy. Gewähltes Mitglied der Leopoldina (Nationale Akademie der Wissenschaften).

Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.): Mitwirkung an der IMPACCT Studie des CTN der ECFS und der VEMSE Studie der Mukoviszidose e.V. Gutachtertätigkeit für das Journal for Immunology, PLoSOne, Thorax and Clinical and Experimental Allergy.

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.

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.

Thon, Angelika (Dr. med.): Beteiligung an internationalen Therapiestudien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und zur juvenilen Dermatomyositis.

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 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.

Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

Tel.: 0511/532-6581 • E-Mail: haverich.axel@mh-hannover.de • www.httg.de

- Keywords: Herzchirurgie, Thoraxchirurgie, Gefäßchirurgie, Organtransplantation, Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe, Klappenchirurgie, Koronarchirurgie, Aortenchirurgie, Vaskuläre und endovaskuläre Gefäßchirurgie, kardiale Elektrophysiologie, Thoraxchirurgie, Herzunterstützungssysteme, Thorakale Organtransplantation, Transplantationsnachsorge, Kinderherzchirurgie, stammzellbasierte Therapien erblicher Lungenerkrankungen, Mukoviszidose, bioartifizielle Lunge

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.

Basierend auf unserem klinischen Lungentransplantationsprogramm und unserer streng an klinischen Zielen orientierten experimentellen Forschung war die HTTG-Chirurgie entscheidend an der erfolgreichen Antragstellung der MHH für das 2012 gegründete Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) beteiligt. Im Rahmen von BREATH (Biomedical Research in Endstage And obstructive lung disease Hannover) werden nun innovative Konzepte zur Lungentransplantation, zur (ex vivo) Regeneration erkrankter Lungen, zur stammzellbasierten Therapie erblicher Lungenerkrankungen, wie z.B. der Mukoviszidose, und zur Entwicklung einer (bio)artifiziellen Lunge entwickelt.

Forschungsschwerpunkte in den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) sind neben der Entwicklung einer Biohybridlunge vor allem die Stammzellforschung sowie das Tissue Engineering (TE) von Herzklappen und Herzmuskel. Der langjährige Fokus des LEBAOs auf diese Forschungsgebiete war auch eine essentielle Grundlage für die erfolgreiche Antragstellung zur Errichtung des Exzellenzclusters „REBIRTH - from Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“, genauso wie für die Fortführung der Förderung des Exzellenzclusters bis 2017.

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.

Einen besonders interdisziplinären Charakter hat die Forschung der HTTG-Chirurgie innerhalb des Verbundzentrums CrossBIT. Hier werden in Zusammenarbeit vor allem mit anderen chirurgischen Disziplinen sowie Naturwissenschaftlern und Ingenieuren der Gottfried Wilhelm 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. Große Bedeutung wird zukünftig die Forschung an dem so genannten „Organ Care System“ erlangen. Unter dem Stichwort Technologie-Transfer ist außerdem das Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant zu nennen, welches neben anderen HTTG-Forschungsprojekten in dem von Land und Bund finanzierten (53,4 Mio.) und derzeit im Bau befindlichen Niedersächsischen Zentrum für Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) seine neue Heimat finden wird.

B. Klinische Forschung

Die Klinik ist eines der drei weltweit führenden Lungentransplantationszentren. Innerhalb des DZL und des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) werden für Patienten mit „end-stage lung disease“ neuartige Plattformen für die Organtransplantation und für den Einsatz extrakorporaler Membranoxygenatoren entwickelt. 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.

Seit 2012 leitet und koordiniert unsere Klinik die durch die EU geförderte "European Clinical Study for the Application of Regenerative Heart Valves - ESPOIR". Hier wird ein in der HTTG-Chirurgie entwickeltes neuartiges Klappenersatzverfahren bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern in der breiten klinischen Anwendung untersucht.

Forschungsprojekte

Aortenbogen

Komplexe Erkrankungen des Aortenbogens stellen seit jeher eine besondere Herausforderung bei ihrer chirurgischen Behandlung dar. Dies ist vor allem durch die notwendige zerebrale Protektion bedingt, aber auch durch die komplexe dreidimensionale Anatomie, durch die die einzelnen Segmente des Aortenbogens von einem isolierten chirurgischen Zugangsweg nur schwer zu erreichen sind.

Bereits frühzeitig wurden in unserer Klinik zukunftsweisende Operationstechniken für die chirurgische Therapie des Aortenbogens etabliert und stetig weiterentwickelt. Einen Meilenstein in der Behandlung ausgedehnter Erkrankungen des Aortenbogens stellte die Entwicklung der sogenannten Elephant-Trunk-Technik durch Prof. H. G. Borst dar, die 1983 erstmals beschrieben wurde und heute weltweit Anwendung findet. Dabei wird am distalen Segment des Aortenbogens ein frei in die absteigende Aorta ragendes Prothesenstück fixiert, wodurch eine Folgeoperation in diesem Bereich erheblich erleichtert wird. Dies bedeutet für die Patienten ein reduziertes Operationsrisiko. Die Methode wurde von Prof. L. R. Svensson in den 90er Jahren durch das Einstülpen des proximalen Prothesenteils während der distalen Aortenbogenanastomose verfeinert. Des Weiteren wurde der Prothesenkörper mit einem Seitenarm für den Anschluss der Herzlungenmaschine versehen.

Eine weitere Herausforderung stellen Re-Operationen am Aortenbogen dar, die aufgrund der Präparationsverhältnisse und der z.T. sehr ausgedehnten Kreislaufstillstandszeiten besonders risikoreich sind. Zur Vermeidung von erneuten Operationen am Aortenbogen wurden zwischenzeitlich Aortenprothesen entwickelt, die bereits Seitenarme für den Anschluss der Kopf- und Armgefäße enthalten. Häufig sind sie mit einem weiteren Seitenarm für den Anschluss der Herzlungenmaschine ausgestattet. Sie werden meist als Elephant Trunk-Prothesen eingesetzt, die zur Erleichterung der distalen Aortenbogenanastomose zusätzlich einen Prothesenkragen besitzen.

Diese sog. „gebrachten“ oder „3/4-Finger“-Prothesen ermöglichen es, nicht nur den kompletten Aortenbogen inklusive der abgehenden Gefäßäste zu ersetzen, sie erleichtern zudem den chirurgischen Zugang zu den Gefäß-Anastomosen und reduzieren dadurch das Blutungsrisiko.

Zwei entscheidende Entwicklungen haben die Aortenbogenchirurgie in den letzten Jahren revolutioniert. Zum einen wurde die Stent-Technologie zur Behandlung der absteigenden thorakalen Aorta (TEVAR) mit dem Konzept der Aortenbogenchirurgie verknüpft. Dadurch entstanden kombinierte Gefäßprothesen für den Aortenbogen, an denen ein Stentanteil angebracht ist, der in die von sternal nicht gut zugängliche absteigende Aorta eingebracht werden kann. Man spricht auch von sog. Hybrid-Prothesen [Abbildung 1].

Die Methode wird international als die „Frozen elephant trunk“-Technik (FET) bezeichnet und wurde wesentlich in

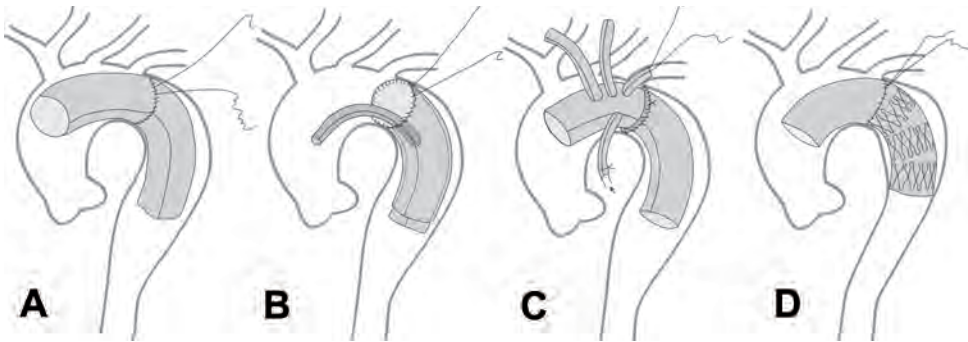


Abb. 1: Entwicklung Elephant Trunk (7,5 cm)

Hannover entwickelt. Sie ermöglicht in vielen Fällen eine unmittelbare Behandlung komplexer Aortenbogenerkrankungen in einem Schritt oder bedeuten gegenüber dem klassischen Elephant Trunk eine zusätzliche technische Erleichterung für interventionelle und offen chirurgische Folgeeingriffe an der absteigenden Aorta.

Den Höhepunkt dieser Entwicklung stellt unterdessen eine Prothese dar, die in unserer Abteilung kürzlich entwickelt und erstmals eingesetzt wurde und in der die „FET“-Technik mit dem Konzept der „4-Finger“-Prothese bereits werksseitig vereint ist [Abbildung 2].

Hierdurch gelingt ein vollständiger Aortenbogensersatz inkl. seiner Seitenäste bis in die absteigende Aorta hinein,

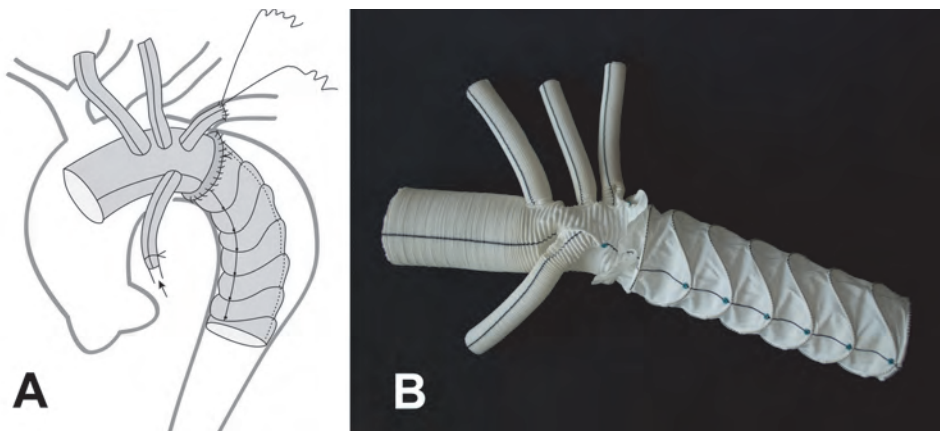


Abb. 2: Thoraflex Hybrid (7,5 cm)

ohne eine Vielzahl getrennter Gefäßprothesen verwenden zu müssen. Die kritischen Operationszeiten (v.a. Herz- und Kreislaufstillstandszeit) lassen sich durch die Verwendung dieser sog. „4-Finger-Hybridprothese“ deutlich reduzieren. Auch bei Patienten mit lebensbedrohlichen Aortendissektionen der thorakalen Aorta, die sowohl den aufsteigenden als auch den absteigenden Teil der Aorta betreffen (sog. Dissektion Typ Stanford A, DeBakey I), lässt sich das Verfahren erfolgreich anwenden. Folgeoperationen am Aortenbogen und der proximalen absteigenden Aorta werden damit vermieden. Bei einem Teil der Patienten gelingt mit dieser Technik sogar das vollständige Remodeling der Aorta. Hierbei legt sich die Dissektionsmembran wieder an die Aortenwand an und ist im Verlauf nicht mehr nachweisbar. Die 4F-Hybridprothese wurde 2010 weltweit erstmals in unserer Klinik in einer Pilot-Studie angewendet und erreichte

die Markteinführung in 2012. Über 100 Patienten wurden in unserer Klinik inzwischen mit dieser Prothese behandelt.

In 2013 veröffentlichte unsere Arbeitsgruppe eine Vergleichsstudie, in der die Ergebnisse nach Aortenbogensersatz mittels sog. „Inseltechnik“ mit denen der „4-Finger“-Technik verglichen wurden. Trotz des erweiterten Aortenbogensersatzes mittels „4-Finger“-Prothese waren die Operations-, sowie Kreislaufstillstands- und Herzstillstandszeiten nicht verlängert. Die kurzfristigen und langfristigen Ergebnisse waren vergleichbar. Die chirurgische Technik konnte durch die neue „4-Finger“-Technik weiter standardisiert werden, wodurch sich nun auch komplexere Aortenbogen-Pathologien sicher behandeln lassen. Dies hat zu einem beinahe universellen Einsatz von gebrauchten Aortenbogenprothesen in unserer Abteilung geführt. Aus diesem Grunde wurde in unserer Klinik das Behandlungskonzept zum kompletten Aortenbogensersatz auch in puncto des Einsatzes der extrakorporalen Zirkulation auf die modernen Prothesentypen abgestimmt. U.a. wurde das Temperaturmanagement angepasst. Während wir zum Zeitpunkt des Kreislaufstillstandes wieder niedrigere Temperaturen als in der Vergangenheit wählen (ca. 25°C), verfolgen wir im Gegenzug das Konzept eines frühen und zügigen Wiedererwärmens nach Beendigung des kompletten Kreislaufstillstandes. Diese Methode lässt sich erst seit Verfügbarkeit der gebrauchten Aortenbogenprothesen konsequent umsetzen und hat u.a. in unserer Klinik zu einer extrem niedrigen Rate an Rückenmarksschädigungen vor allem bei der FET-Technik geführt. Diese Komplikation tritt in Hannover deutlich seltener auf als im internationalen Vergleich.

Ein Problem komplexer Aortenbogenoperationen stellte bis dato u.a. die lange Herzstillstandszeit bis zur Komplettierung der Aortenbogenrekonstruktion dar. Auch hier ermöglichte der Einsatz der neu entwickelten Aortenbogenprothesen eine revolutionäre Umstellung des chirurgischen Therapiekonzeptes. Um die Herzstillstandszeit zu reduzieren, findet nun konsequent das Verfahren der „kontinuierlichen Herzperfusion“ im Rahmen von komplexen Aortenbogenoperationen Anwendung, wobei die Rekonstruktion der supraaortalen Gefäße entgegen der klassischen Technik zuletzt stattfindet. Wir konnten in 2013 zeigen, dass sich dadurch die kardiale Belastung reduzieren lässt und sich die Operationszeiten verkürzen. Dies reduziert die postoperative Komplikationsrate und eröffnet die Perspektive für einen komplexen Aortenbogensersatz auch bei älteren und multimorbiden Patienten.

In 2013 publizierte unserer Arbeitsgruppe die 30-Jahres-Ergebnisse der klassischen Elephant Trunk-Technik und die 10-Jahres-Ergebnisse der Frozen-Elephant Trunk-Technik. In beiden Fällen ließen sich trotz eines extrem komplexen Patientengutes exzellente perioperative Ergebnisse und Langzeitdaten zeigen. Die Verfügbarkeit beider Technologien hat die Patientenbehandlung bei Aortenbogenerkrankungen weiter individualisiert und ermöglicht inzwischen einen kompletten Aortenbogensersatz auch bei Hochstrisikopatienten mit vertretbarem Risiko durchzuführen. Eine Herausforderung stellt neben akuten Aortendissektionen vor allem die nachhaltige Behandlung chronischer Dissektionen dar, bei denen weiterhin häufig Folgeeingriffe an der unbehandelten distalen Aorta notwendig werden.

Eine wesentliche chirurgische Schwierigkeit stellt im Rahmen von Aortenbogeneingriffen aufgrund der anatomischen Lage die Anastomose der linken A. subclavia dar. In der Vergangenheit wurde das Gefäß daher vielfach vor allem bei akuten Dissektionen und Re-Operationen am Aortenbogen verschlossen und ggf. später mit einem Bypass versorgt. Mit der Verfügbarkeit „gebrauchter“ Aortenbogenprothesen wurde die Anastomosierung der A. subclavia zwar erleichtert, muss aber je nach Anatomie z.T. im Kreislaufstillstand unter weiterhin schwierigen Expositionsbedingungen erfolgen. Daher wurde ein Coupling-Device entwickelt, welches die Konnektion der A. subclavia an den Seitenarm der 4-Finger-Prothese erleichtern soll. In 2013 wurde eine randomisierte Pilotstudie (LEONARDO) zur Verwendung des A. subclavia-Couplings gestartet, an der unsere Klinik federführend beteiligt ist.

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh Lal (Prof. Dr. med.); Förderung: HTTG intern, Vascutek Deutschland GmbH, Corlife GbR

Weitere Forschungsprojekte

A. Experimentelle Forschung

Alloplastischer Thoraxwandersatz

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), BioMedimplant; MHH; Förderung: Covidien Deutschland GmbH

Autologisierte Herzklappenprothesen basierend auf dezellularisierten Klappenmatrices im alternden Schafmodell

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: HTTG-Intern

Aureka: Entwicklung einer autologisierten Herzkammer als patienteneigenes Herzunterstützungssystem

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: BMBF

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.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: EU-FP7-NMP

Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation - from bench to bedside; Biomatrices - heart valves

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: DFG (TRR 127, Projekt C7)

Comparison of the Effectiveness of Various Sealants for Preventing Alveolar Air Leak in an Ex-vivo Lung Model

■ Projektleitung: Zhang, Ruoyu (Dr. med.), Krüger, Marcus (Dr. med.); Förderung: Covidien GmbH; NyMed, Inc.; Lamed GmbH

Designer nuclease-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. phil.), Universitätsklinikum Freiburg; Förderung: Mukoviszidose Institut GmbH

Durchführung von Tests zur Biokompatibilität

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: Transregio 37

ECMO und künstliche Lunge - experimentelle Forschung

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Korossis, Sotirios (Dr.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Pflaum, Michael (Dipl. Biol.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 2.1)

Endothelial progenitor cell (EPC)-based revascularisation of the lung

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Voswinkel, Robert (PD Dr. med.), Schermuly, Ralph (Prof. Dr. rer. nat.), Justus-Liebig Universität Gießen; Braun, Thomas (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Max-Planck Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim; Förderung: BMBF (DZL, BREATH, 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. (PD Dr. med.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.); 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 Bioartifiziellen Lunge - Verhindern der Abstoßung allogener Endothelzellen durch HLA-Klasse I Silencing

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.), Figueiredo, Constanca (Dr.), Transfusionsmedizin; MHH; Förderung: DFG

Entwicklung einer Biohybridlunge

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Korossis, Sotirios (Dr.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Pflaum, Michael (Dipl. Biol.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Entwicklung eines funktionellen bioartifiziellen Myokardersatzes zur Restauration von Myokardinfarkten im Rattenmodell

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Entwicklung eines miniaturisierten Organ-Care-System zur Anwendung im Rattenmodell

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Entwicklung eines Tissue-Engineering Annuloplastierung für Mitralklappen Rekonstruktion

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr.phil.), Cebotari, Sergei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr.med.); Kooperationspartner: Harder, Michael (Dr.), Corlife GbR; Förderung: REBIRTH

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: HTTG intern

Entwicklung und präklinische Testung eines autologisierten, bioartifiziellen Hämodialyse-Shunts

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Zukunftsfond Niedersachsen im Rahmen des GMP-Musterlabors

Entwicklung und präklinische Testung von gefriergetrockneten Pulmonalklappenmatrices für die Herzklappenersatztherapie

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Tudorache, Igor (Dr. med.); Kooperationspartner: Wolkers, Wim (Prof. Dr.-Ing.), Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: CORTISS

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.

Entwicklung von Tissue Engineering-Lösungen für Mitralklappen Rekonstruktion

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Sergei (Dr. med.); Förderung: REBIRTH

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.); von Seggern, Heide (M. Eng.); Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: REBIRTH

Evaluation von Nabelschnurblut für die Generierung klinisch nutzbarer induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Vita 34 AG/Sächsische Aufbaubank

Ex vivo Lungenperfusion zur therapeutischen Intervention in malignen / infektiösen Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Krüger, Marcus (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Fluid-Feststoff-Interaktion Modellierung des linken Herzens

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.); Förderung: REBIRTH

Generierung einer optimierten bioartifiziellen Gefäßprothese und Charakterisierung ihres immunogenen Potentials durch in vitro und in vivo Untersuchungen

■ Projektleitung: Böer, Ulrike (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Generierung einer Bioartifiziellen Gefäßprothese im Rahmen des Moduls Tissue Engineering der Initiative Biofabrication for NIFE

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen, VW Stiftung

Generierung von Kapillarnetzen durch Perizyten-Endothelzell Co-Kulturen zur Charakterisierung von Pathomechanismen bei Arteriosklerose

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Böer, Ulrike (Dr. med.), Wilhelmi, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

Generation of iPS cells specific for hereditary pulmonary diseases

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (PD Dr. med.), JRG Stammzellbiologie, MPI Münster; MHH; Förderung: BMBF (CARPuD 2, Central Project A)

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: Voswinkel, Robert (Dr. med.), UGMLC, Giessen (BREATH); 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.), Horke, Alexander (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Dr. Dorka-Stiftung

Immunologic transplant tolerance - porcine lung transplantation model

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.2)

Induzierte pluripotente Stammzellen als alleinige Zellquelle für vaskularisiertes bioartifizielles Herzgewebe

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: CORTISS-Stiftung

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

Intramuskuläre Transplantation iPS-abgeleiteter und genetisch aufgereinigter Kardiomyozyten zur kardialen Regeneration im Mausmodell

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (Prof. Dr. med.), Rotärmel, Alexander; Förderung: DFG (GZ: Ku 2752)

In vitro Organisation von kardiovaskulären Zellen aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen zu vaskularisiertem Herzgewebe

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

In vitro Untersuchungen zur Antibiotika-Vorbehandlung von kardiovaskulären Implantaten

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Marsch, Georg; Burgwitz, Karin; Förderung: VW Vorab

In vivo-Testung eines autologen bioartificialen 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 bioartificialen 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, Theodosios (Dr. med.), Meyer, Anna (Dr. med.), Marsch, Georg; Mashaqi, Bakr; Förderung: Novartis AG

iPS cells for treatment of cystic fibrosis: Generation of iPS-derived airway cells and evaluation in a murine disease model

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Mall, Marcus (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Heidelberg; Förderung: BMBF (CARPuD 2, Research Project 2)

iPSCs for disease modelling, drug screening and cell therapy

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, Unit 1.2)

Kardiomyozyten aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen als in vitro Modell der Familiären Hypertrophen Kardiomyopathie

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kraft, Theresia (Prof. Dr. rer. nat.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr. med.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Förderung: DFG

Klinische Translation

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.), Prenzler, Niels (Dr. med.), Kanaan, Natalie (Dr. med.), Voigt, Henning (Dr. rer. nat.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), Harder, Dörthe (Dr. rer. nat.), Duda, Franziska; Förderung: Land Niedersachsen (Biofabrication for nife)

Large animal models

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Löffler-Institut, Mariensee; Cantz, Tobias (PD Dr. med.), JRG Stammzellbiologie MPI Münster, MHH; Ott, Michael (Prof. Dr. med.), TWINCORE, MHH, Kraft, Theresia (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Förderung: DFG (REBIRTH, Unit 9.1)

Licht-induzierte Stimulation von bioartifiziellem Herzgewebe aus Stammzellen

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: CORTISS-Stiftung

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. rer. nat.), Paul-Ehrlich-Institut, Langen; Förderung: DFG

Lung regeneration and repair

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, Unit 4.2)

Marie Curie Initial Training Network TECAS: Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr.phil.), Cebotari, Sergei (Dr. med.); Kooperationspartner: Baaijens, Frank (Prof. Dr.), Technische Universität Eindhoven, Jockenhövel, Stefan (Prof. Dr. med.), RWTH Aachen Universität, Gerosa, Gino (Prof. Dr. med.), Universität Padua, Mavrilas, Demosthenes (Prof. Dr.), Universität Patras, Harder, Michael (Dr.), Corlife GbR; Förderung: Europäische Kommission

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; Bioartifizielles myokardiales Gewebe als in vitro-Modell für Hypertrophie (mit Prof. J. Heineke, Kardiologie); 3D-Imaging von bioartifiziellem myokardialen Gewebe (mit Prof. Ponimaskin, Neurophysiologie)

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Optimierung der Distribution kardialer Stammzelltransplantate am Beispiel humaner CD133+/CD34+ BMSCs

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (Prof. Dr. med.), Rojas, Sebastian (Dr. med.); Förderung: DFG (GZ: Ku 2752)

Pilotprojekt QS angeborene Herzfehler

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: Kinderherzchirurgie, HTTG, Kardiologie, Kinderkardiologie, Kompetenznetz angeborene Herzfehler

Prevention von intrapleuraler Adhäsion nach Thorakotomie mittels biologischem Patchmaterial

■ Projektleitung: Zhang, Ruoyu (Dr. med.), Krüger, Marcus (Dr. med.), Zinne, Norman; Förderung: Synovis Surgical Innovations, Minnesota, USA

Service Unit Biocompatibility

■ 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.), Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hassel, Thomas (Dr. Ing.), Institut für Werkstoffkunde, LUH, Wriggers, Peter (Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h.c. mult.), Institut für Kontinuumsmechanik, LUH; Förderung: DFG

Stem cells for biological assays of novel drugs and predictive toxicology (StemBANCC)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: EU (IMI - Innovative Medicines Initiative)

Steigerung der Ausbeute CD133+/CD34+ BMSCs aus sternalem Knochenmark. Evaluation klinischer Einflussgrößen

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (Prof. Dr. med.), Arar, Morsi; Förderung: DFG (GZ: Ku 2752), HTTG intern

Surfactant diseases: generation of iPS-derived type II alveolar epithelial (AT2) cells and evaluation in a murine disease model

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: BMBF (CARPuD 2, Research Project 3)

Targeted CMV-Therapy - Anwendung im Rahmen des Einsatzes des OCS-Systems

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Seifert, Roland (Prof. Dr.), MHH, Klinische Pharmakologie, Messerle, Marin (Prof. Dr.), MHH, Virologie, Förster, Reinhold (Prof. Dr.), MHH, Immunologie; Förderung: TransMedics, Inc.

Targeted Therapy - Anwendung im Rahmen des Einsatzes des OCS-Systems

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Sajti, Csaba (Dr. MSc. Phys.), Laserzentrum Hannoversler, Gerhard (Dr. med.), LMU München, Campus Großhadern, Jonigk, Danny (Dr. med.), MHH, Pathologie; Förderung: DZL

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)

Tissue Engineered Valves

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil); Förderung: DFG (REBIRTH 2, RG-Unit 5.6)

Tomographisches Monitoring von 3D Zellkulturen aus pluripotenten Stammzellen: TOMOSphere

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover e.V., LaVision BioTec GmbH, SILL Optics, Scivis wissenschaftliche Bildverarbeitung GmbH, Miltenyi BioTec; Förderung: BMBF

Treatment of Pulmonary diseases based on pluripotent stem cells

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.); Förderung: BMBF (DZL, BREATH, Projekt ELD 3.2)

Untersuchungen zum Ischämie/Reperfusionsschaden im Rattenherzen unter Verwendung einer Kleintier-Herzlungen-Maschine: Einfluss verschiedener Postkonditionierungsverfahren

■ Projektleitung: Li, Yijiang (Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

Untersuchungen zur Myokardprotektion während und nach Hypothermie im 3D in vitro-Modell

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Beckmann, Erik (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 Blutkompatibilität von künstlichen Gasaustauschmembranen mittels Nanostrukturierung

■ Projektleitung: Korossis, Sotirios (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: REBIRTH

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 (Dr. med.); Förderung: DFG, HTTG intern

B. Klinische Forschung

A follow-on, observational, prospective study in high risk patients to evaluate novel renal biomarkers as early predictors of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery

■ Projektleitung: Fegbeutel, Christina (Dr. med.); Förderung: Novartis GmbH

A multicenter, multinational, retrospective Review of Safety and Efficacy of antifungal prophylaxis using Voriconazole against invasive Aspergillosis in Lung Transplant Recipients

■ Projektleitung: Fegbeutel, Christina (Dr. med.); Kooperationspartner: Husain, Shahid (MD, MS); Förderung: Pfizer GmbH

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

Aortenklappenersatz mittels Perceval sutureless valve (Perceval Pivotal Trial)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Sorin GmbH

Aortenklappenersatz mittels Perceval sutureless valve (CAVALIER)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Sorin GmbH

Aortenklappenersatz mittels Quick-connect Klappe

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Edwards Lifescience

Aortenklappenrekonstruktion mittels Intra-annular Ring ('HAART' Studie)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Biostable

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

Effects of a controlled exercise training program on exercise capacity and cardiac allograft vasculopathy in patients after heart transplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Sportmedizin, MHH; Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH, Abt. f. Sportmedizin der MHH

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.), Pädiatrische Nierenerkrankungen; Förderung: REBIRTH active

Effects of continuous flow ventricular assist devices on baroreflex mediated control of central sympathetic nerve traffic

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.), Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Heusser, Karsten (PD Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr.med.), Institut für Klinische Pharmakologie; Förderung: Thoratec Europe Ltd.

ENABLE - Studie zum sutureless Aortenklappenersatz

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Medtronic GmbH

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: Molzym GmbH & Co. KG; Förderung: Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie (BMWV)

ESPOIR - European clinical study for the application of regenerative heart valves

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. Med), Ciobotaru, Anatol (Prof. Dr. Med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Ono, Masamichi (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.), Beutel, Gernot (Dr. med.), Neumann, Anneke; Förderung: Europäische Kommission (EU)

Evaluation for Safety and Performance of the ValveXchange Vitality AorTic PericArDial Bioprosthesis, Trial #2 - ("VITAL-2")

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: ValveXchange, Inc.

Evaluation of the HeartWare LVAD System for the Treatment of Advanced Heart Failure

■ Projektleitung: Avsar, Murat (Dr. med.), Schmitto, Jan D. (PD Dr. med.); Förderung: HeartWare, Inc.

Evaluation of Vascular Coupling Device (LEONARDO)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Corlife GbR

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,

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

GREAT Registry

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: W.L. Gore

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)

Impact of Depression and Mood Disorders on Chronic Allograft Vasculopathy after Heart Transplantation

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Bara, Christoph (PD Dr. med.), Fegbeutel, Christine (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: The International Society for Heart and Lung Transplantation

Implantation mitwachsender Herzklappen in Aortenposition in der Klinik: 14 Implantationen in 2013

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Ono, Masamichi (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Intensified immunological monitoring in de novo lung transplantation recipients with de novo tacrolimus based immunosuppression

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gottlieb, Jens (PD Dr. med.), Pneumologie, MHH; Förderung: Astellas Pharma GmbH

International Trial to evaluate the safety and effectiveness of the portable organ care system (OCS™) lung for recruiting, preserving and assessing expanded criteria donor lungs for transplantation (Expand Trial)

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics, Inc.

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.); Kooperationspartner: Falk, Christine (Prof. Dr.), MHH, Transplantationsimmunologie; Förderung: IFB Tx

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 (Prof. Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: HTTG intern, Verein Kinderherz Hannover

Klinische und TTE Untersuchungen der in Moldavien implantierten mitwachsenden Herzklappen in Pulmonalposition

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Verein Kinderherz Hannover

Kreislauftraining von Patienten mit korrigiertem Links-Rechts-Shunt

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Sportmedizin, MHH; Förderung: Stiftung Kinderherz

Langfristige Nachuntersuchungsergebnisse der RAD001-B253-Studie (Nr. 1894): Everolimus zur Prophylaxe einer Allotransplantat-Abstoßung und Vaskulopathie nach Herztransplantation (Nr. 1631-2012) (Internationale, multizentrische Studie)

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Magna Ease Studie (Aortenklappenersatz durch die neue CE-Prothese Magna Ease und Verlaufskontrolle der Patienten über acht Jahre durch Echokardiographie)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. 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), Astellas Pharma GmbH

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

Orthotoper Mitralklappenersatz im Schafmodell

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Yablonski, Pavel (Dr. med.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

Öffentlichkeitsarbeit des SFB599

■ Projektleitung: Schilling, Tobias (Dr. med.); Förderung: DFG

Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe), Nahtlose Aortenklappe, Phase II & III

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. 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 (Dr. med.); 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 GmbH

Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in de novo lung allograft recipients

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: Roche Pharma AG

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

Prospective, multi-center, randomized clinical investigation of TRANSMEDICS® ORGAN CARE SYSTEM™ (OCS) for lung preservation and transplantation

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics, Inc.

Prospektive Studie zum Vergleich der Effektivität verschiedener endovaskulärer Verfahren und der Babcock Operation hinsichtlich der Therapie der chronisch venösen Insuffizienz

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Kooperation mit Altus Klinik Munster

RESTORE II- Relay Endovascular Registry for Thoracic Disease

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Förderung: Bolton Medical Inc., USA

Screening for Advanced Heart Failure Treatment (SEE-HF)

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.), Hanke, Jasmin (Dr. med.), Rojas Hernandez, Sebastian (Dr. med.); Förderung: Thoratec Europe Ltd.

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.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); 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 (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB), Roche Pharma

TE Klappen Projekt in Japan: DHV klinisch Studie in Pulmonal Position

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Ono, Masamichi (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Harder, Michael (Dr.), Corlife GbR, Sawa (Prof. Dr.), Ueno (Dr.), Ozawa (Dr.), Yanagi (Dr.), Klinik für Herzchirurgie der Universität Osaka; Förderung: Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS)

Thoratec-Pocket-Controller-Studie

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.), Hanke, Jasmin (Dr. med.), Rojas Hernandez, Sebastian (Dr. med.); Förderung: Thoratec Europe Ltd.

Trace Study - Study of reduced anti-coagulation/ anti-platelet therapy in patients with the Heart Mate II LVAS

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.), Hanke, Jasmin (Dr. med.), Rojas Hernandez, Sebastian (Dr. med.); Förderung: Thoratec Europe Ltd.

Triton „Surgical Treatment of Aortic Stenosis with the next Generation Aortic Valve“ Study

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

Untersuchung der Beteiligung bakterieller oraler Infektionen an der Entstehung von Atherosklerose der Arteria carotis

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD), Orszag, Peter (Dipl. Biol.), Teebken, Omke (Prof. Dr. med), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med.dent.), Zahnärztliche Prothetik; Förderung: HTTG intern

Unter welchen Voraussetzungen eignen sich GKV-Routinedaten zur Überprüfung von Leitlinien im Versorgungsalltag?

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Linder, Roland (Prof. Dr. med.), Techniker Krankenkasse, Wissenschaftliches Institut für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen, Graf von der Schulenburg, J.-M. (Prof. Dr. phil.), Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, LUH; Förderung: Zentralinstitut der Krankenkassen

Use of an advanced EVLP (ex vivo lung perfusion) device for therapeutic intervention in malignant endstage lung 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)

Vascutek Thoraflex™ Hybrid Post Market Surveillance Study

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Vascutek Limited

Vascutek Thoraflex™ Hybrid CE Zulassungs Studie

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Vascutek Limited

VITAL - Studie zum neuartigen Herzklappenersatz

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: ValveExchange

Zenith TX2 Low-Profile TAA Endovascular Graft Clinical Study 08-017

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: William Cook Europe

Originalpublikationen

Abel T, El Filali E, Waern J, Schneider IC, Yuan Q, Münch RC, Hick M, Warnecke G, Madrahimov N, Kontermann RE, Schüttrumpf J, Müller UC, Seppen J, Ott M, Buchholz CJ. Specific gene delivery to liver sinusoidal and artery endothelial cells. *Blood* 2013;122(12):2030-2038

Ackermann M, Lachmann N, Hartung S, Eggenschwiler R, Pfaff N, Happel C, Mucci A, Göhring G, Niemann H, Hansen G, Schambach A, Cantz T, Zweigerdt R, Moritz T. Promoter and lineage independent anti-silencing activity of the A2 ubiquitous chromatin opening element for optimized human pluripotent stem cell-based gene therapy. *Biomaterials* 2014;35(5):1531-1542

Andruszkow H, Urner J, Deniz E, Probst C, Grün O, Lohse R, Frink M, Hildebrand F, Zeckey C. Subjective impact of traumatic brain injury on long-term outcome at a minimum of 10 years after trauma- first results of a survey on 368 patients from a single academic trauma center in Germany. *Patient Saf Surg* 2013;7(1):32-9493-7-32

Aper T, Teebken OE, Krüger A, Heisterkamp A, Hilfiker A, Haverich A. Development of implantable autologous small-calibre vascular grafts from peripheral blood samples. *Zentralbl Chir* 2013;138(2):173-179

Atanasova S, Hirschburger M, Jonigk D, Obert M, Petri K, Evers A, Hecker A, Schmitz J, Kaufmann A, Wilhelm J, Chakraborty T, Warnecke G, Gottlieb J, Padberg W, Grau V. A relevant experimental model for human bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(11):1131-1139

Bara C, Dengler T, Hack MA, Ladenburger S, Lehmkühl HB. A 1-year randomized controlled study of everolimus versus mycophenolate mofetil with reduced-dose cyclosporine in maintenance heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2013;45(6):2387-2392

Baraki H, Al Ahmad A, Jeng-Singh S, Saito S, Schmitto JD, Fleischer B, Haverich A, Kutschka I. Pacemaker dependency after isolated aortic valve replacement: do conductance disorders recover over time? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16(4):476-481

- Baraki H, Saito S, Al Ahmad A, Fleischer B, Schmitto J, Haverich A, Kutschka I. Surgical treatment for isolated tricuspid valve endocarditis- long-term follow-up at a single institution. *Circ J* 2013;77(8):2032-2037
- Bauer M, Schilling T, Weidling M, Hartung D, Biskup C, Wriggers P, Wacker F, Bach FW, Haverich A, Hassel T. Geometric adaption of biodegradable magnesium alloy scaffolds to stabilise biological myocardial grafts. Part I. *J Mater Sci Mater Med* 2014;25(3):909-916
- Bertram A, Haenel SS, Hadem J, Hoepfer MM, Gottlieb J, Warnecke G, Kaschinski S, Hafer C, Kühn-Velten WN, Günther D, Kielstein JT. Tissue concentration of paraquat on day 32 after intoxication and failed bridge to transplantation by extracorporeal membrane oxygenation therapy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:45-6511-14-45
- Birschmann I, Dittrich M, Eller T, Wiegmann B, Reininger AJ, Budde U, Strüber M. Ambient hemolysis and activation of coagulation is different between HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(1):80-87
- Bobylev D, Fleissner F, Zhang R, Haverich A, Ismail I. Arterial myocardial revascularization with right internal thoracic artery and epigastric artery in a patient with Leriche's syndrome. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:53-8090-8-53
- Böer U, Spengler C, Jonigk D, Klingenberg M, Schrimpf C, Lütznier S, Harder M, Kreipe HH, Haverich A, Wilhelmi M. Coating decellularized equine carotid arteries with CCN1 improves cellular repopulation, local biocompatibility, and immune response in sheep. *Tissue Eng Part A* 2013;19(15-16):1829-1842
- Böer U, Spengler C, Klingenberg M, Jonigk D, Harder M, Kreipe HH, Haverich A, Wilhelmi M. Cytotoxic effects of polyhexanide on cellular repopulation and calcification of decellularized equine carotids in vitro and in vivo. *Int J Artif Organs* 2013;36(3):184-194
- Dahlmann J, Kensah G, Kempf H, Skvorc D, Gawol A, Elliott DA, Dräger G, Zweigerdt R, Martin U, Gruh I. The use of agarose microwells for scalable embryoid body formation and cardiac differentiation of human and murine pluripotent stem cells. *Biomaterials* 2013;34(10):2463-2471
- Derks M, Sturm T, Haverich A, Hilfiker A. Isolation and Chondrogenic Differentiation of Porcine Perichondrial Progenitor Cells for the Purpose of Cartilage Tissue Engineering. *Cells Tissues Organs* 2013;198(3):179-189
- Dierich M, Tecklenburg A, Fuehner T, Tegtbur U, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Gottlieb J. The influence of clinical course after lung transplantation on rehabilitation success. *Transpl Int* 2013;26(3):322-330
- Eberhard J, Stiesch M, Kerling A, Bara C, Eulert C, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Budde E, Bauersachs J, Kück M, Haverich A, Melk A, Tegtbur U. Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *J Clin Periodontol* 2014;41(1):31-37
- Eberhard J, Stumpp N, Ismail F, Schnaidt U, Heuer W, Pichlmaier M, Kühn C, Haverich A, Stiesch M. The oral cavity is not a primary source for implantable pacemaker or cardioverter defibrillator infections. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:73-8090-8-73
- Faulhaber M, Mäding I, Malehsa D, Raggi MC, Haverich A, Bara CL. Steroid withdrawal and reduction of cyclosporine A under mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Int Immunopharmacol* 2013;15(4):712-717
- Fischer TH, Herting J, Tirilomis T, Renner A, Neef S, Toischer K, Ellenberger D, Förster A, Schmitto JD, Gummert J, Schönöndube FA, Hasenfuss G, Maier LS, Sossalla S. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase A differentially regulate sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak in human cardiac pathology. *Circulation* 2013;128(9):970-981
- Fleissner F, Avsar M, Malehsa D, Strueber M, Haverich A, Schmitto JD. Reduction of driveline infections through doubled driveline tunneling of left ventricular assist devices. *Artif Organs* 2013;37(1):102-107
- Fleissner F, lus F, Haverich A, Ismail I. Extension of the right internal thoracic artery with the radial artery in extensive re-do coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 2013;8(1):173
- Fuehner T, Suhling H, Greer M, Wiesner O, Dierich M, Warnecke G, Haverich A, Welte T, Gottlieb J. Biodegradable stents after lung transplantation. *Transpl Int* 2013;26(7):e58-60
- Gohrbandt B, Avsar M, Warnecke G, Sommer SP, Haverich A, Strueber M. Initial topical cooling followed by backtable Celsius flush perfusion provides excellent early graft function in porcine single lung transplantation after 24 hours of cold ischemia. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(8):832-838
- Graf K, Ott E, Wolny M, Tramp N, Vonberg RP, Haverich A, Chaberny IF. Hand hygiene compliance in transplant and other special patient groups: An observational study. *Am J Infect Control* 2013;41(6):503-508
- Greer M, Dierich M, De Wall C, Suhling H, Rademacher J, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Ivanyi P, Buchholz S, Gottlieb J, Fuehner T. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. *Am J Transplant* 2013;13(4):911-918
- Haverich A. Aortic arch replacement with frozen elephant trunk-when not to use it. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(5):592-596
- Haverich A, Schmitz KP. Bioresorbable implants. *Biomed Tech (Berl)* 2013;58(5):387-388
- Hess C, Schwenke A, Wagener P, Franzka S, Laszlo Sajti C, Pflaum M, Wiegmann B, Haverich A, Barcikowski S. Dose-dependent surface endothelialization and biocompatibility of polyurethane noble metal nanocomposites. *J Biomed Mater Res A* 2013;DOI: 10.1002/jbm.a.34860
- Huang C, Fan J, Zhang R, Zhu L. Optomechanical transductions in single and coupled wheel resonators. *Opt Express* 2013;21(5):6371-6376

- Ius F, Basso C, Della Barbera M, Mazzaro E, Thiene G, Valente M, Livi U. CryoLife O'Brien aortic stentless prosthesis reoperations: clinical results and morphologic findings. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(4):729-736
- Ius F, Fleissner F, Pichlmaier M, Karck M, Martens A, Haverich A, Shrestha M. Total aortic arch replacement with the frozen elephant trunk technique: 10-year follow-up single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(5):949-957
- Khaladj N, Bobylev D, Peterss S, Guenther S, Pichlmaier M, Bagaev E, Martens A, Shrestha M, Haverich A, Hagl C. Immediate surgical coronary revascularisation in patients presenting with acute myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:167-8090-8-167
- Kida Y, Ieronimakis N, Schrimpf C, Reyes M, Duffield JS. EphrinB2 reverse signaling protects against capillary rarefaction and fibrosis after kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(4):559-572
- Kocher AA, Laufer G, Haverich A, Shrestha M, Walther T, Misfeld M, Kempfert J, Gillam L, Schmitz C, Wahlers TC, Wippermann J, Mohr FW, Roth M, Skwara A, Rahmanian P, Wiedemann D, Borger MA. One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc* 2013;145(1):110-5; discussion 115-6
- Krüger M, Zinne N, Höffler H, Zhang R, Kropivnitskaja I, Schmitto J, Ciubotaru A, Haverich A. Broncho-/tracheoplastische Ex-situ-Operationen im „organ care system“. *Chirurg* 2013;84(3):208-213
- Krüger M, Zinne N, Zhang R, Schneider JP, Heckmann A, Haverich A, Petersen C. Multidirectional thoracic wall stabilization: a new device on the scene. *Ann Thorac Surg* 2013;96(5):1846-1849
- Kuehn C, Orszag P, Burgwitz K, Marsch G, Stumpp N, Stiesch M, Haverich A. Microbial adhesion on membrane oxygenators in patients requiring extracorporeal life support detected by a universal rDNA PCR test. *ASAIO J* 2013;59(4):368-373
- Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Weissenborn K, Barg-Hock H, Bara C, Einhorn I, Haverich A, Haller H. Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study. *Transplantation* 2013;96(3):316-323
- Liu Q, Li H, Wang N, Chen H, Jin Q, Zhang R, Wang J, Chen Y. Polymorphism of rs1836882 in NOX4 Gene Modifies Associations between Dietary Caloric Intake and ROS Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *PLoS One* 2013;8(12):e85660
- Marsch G, Mashaqi B, Burgwitz K, Bisdas T, Knigina L, Stiesch M, Haverich A, Kuehn C. Prevention of pacemaker infections with perioperative antimicrobial treatment: an in vitro study. *Europace* 2013;DOI: 10.1093/europace/eut222
- Martin U, Haverich A. Engineering cardiac muscle: new ways to refurbish old hearts? *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(2):216-219
- Möller L, Hess C, Palecek J, Su Y, Haverich A, Kirschning A, Dräger G. Towards a biocompatible artificial lung: Covalent functionalization of poly(4-methylpent-1-ene) (TPX) with cRGD pentapeptide. *Beilstein J Org Chem* 2013;9:270-277
- Morticelli L, Thomas D, Roberts N, Ingham E, Korossis S. Investigation of the suitability of decellularized porcine pericardium in mitral valve reconstruction. *J Heart Valve Dis* 2013;22(3):340-353
- Neuhaus V, Schwarz K, Klee A, Seechase S, Förster C, Pfennig O, Jonigk D, Fieguth HG, Koch W, Warnecke G, Yusibov V, Sewald K, Braun A. Functional testing of an inhalable nanoparticle based influenza vaccine using a human precision cut lung slice technique. *PLoS One* 2013;8(8):e71728
- Neumann A, Hörzer H, Hillen N, Klingel K, Schmid-Horch B, Bühring HJ, Rammensee HG, Aebert H, Stevanovic S. Identification of HLA ligands and T-cell epitopes for immunotherapy of lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(9):1485-1497
- Neumann A, Sarikouch S, Breymann T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Harald B, Ono M, Tudorache I, Haverich A, Beutel G. Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. *Tissue Eng Part A* 2014;20(5-6):1003-1011
- Noyan F, Lee YS, Hardtke-Wolenski M, Knoefel AK, Taubert R, Baron U, Manns MP, Jaeckel E. Donor-specific regulatory T cells generated on donor B cells are superior to CD4+CD25high cells in controlling alloimmune responses in humanized mice. *Transplant Proc* 2013;45(5):1832-1837
- Pichlmaier M, Knigina L, Kuehn C, Khaladj N, Oswald H, Klein G, Haverich A, Abraham WR. The role of cohabitant unusual bacterial species in infection of cardiovascular implantable electronic devices (CIED). *Technol Health Care* 2013;21(1):87-96
- Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrikou C, Kauffmann W, Bara CL, Gottlieb J, Wenzel J, Manns MP, Wedemeyer H. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33(5):722-726
- Riches K, Angelini TG, Mudhar GS, Kaye J, Clark E, Bailey MA, Sohrabi S, Korossis S, Walker PG, Scott DJ, Porter KE. Exploring smooth muscle phenotype and function in a bioreactor model of abdominal aortic aneurysm. *J Transl Med* 2013;11:208-5876-11-208
- Sarikouch S, Boethig D, Peters B, Kropf S, Dubowy KO, Lange P, Kuehne T, Haverich A, Beerbaum P, Investigators of the German Competence Network for Congenital Heart Defects. Poorer right ventricular systolic function and exercise capacity in women after repair of tetralogy of fallot: a sex comparison of standard deviation scores based on sex-specific reference values in healthy control subjects. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(6):924-933
- Schilling T, Brandes G, Tudorache I, Cebotari S, Hilfiker A, Meyer T, Biskup C, Bauer M, Waldmann KH, Bach FW, Haverich A, Hassel T. In vivo degradation of magnesium alloy LA63 scaffolds for temporary stabilization of biological myocardial grafts in a swine model. *Biomed Tech (Berl)* 2013;58(5):407-416

- Schmitto JD, Rojas SV, Hanke JS, Avsar M, Haverich A. Minimally Invasive Left Ventricular Assist Device Explantation After Cardiac Recovery: Surgical Technical Considerations. *Artif Organs* 2013;DOI: 10.1111/aor.12201
- Shrestha M, Maeding I, Höffler K, Koigeldiyev N, Marsch G, Siemeni T, Fleissner F, Haverich A. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17(5):778-82; discussion 782
- Shrestha M, Martens A, Behrendt S, Maeding I, Koigeldiyev N, Haverich A. Is the branched graft technique better than the en bloc technique for total aortic arch replacement? *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(1):181-6; discussion 186-7
- Shrestha M, Martens A, Krüger H, Maeding I, Ius F, Fleissner F, Haverich A. Total aortic arch replacement with the elephant trunk technique: single-centre 30-year results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(2):289-296
- Shrestha M, Timm R, Höffler K, Koigeldiyev N, Khaladj N, Hagl C, Haverich A, Sarikouch S. Minimally invasive aortic valve replacement with self-anchoring Perceval valve. *J Heart Valve Dis* 2013;22(2):230-235
- Sommer W, Kühn C, Tudorache I, Avsar M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Warnecke G. Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(11):1065-1072
- Sowa-Söhle EN, Schwenke A, Wagener P, Weiss A, Wiegel H, Sajti CL, Haverich A, Barcikowski S, Loos A. Antimicrobial efficacy, cytotoxicity, and ion release of mixed metal (Ag, Cu, Zn, Mg) nanoparticle polymer composite implant material. *BioNanoMaterials* 2013;14:217
- Steele TW, Huang CL, Nguyen E, Sarig U, Kumar S, Widjaja E, Loo JS, Machluf M, Boey F, Vukadinovic Z, Hilfiker A, Venkatraman SS. Collagen-cellulose composite thin films that mimic soft-tissue and allow stem-cell orientation. *J Mater Sci Mater Med* 2013;24(8):2013-2027
- Suhling H, de Wall C, Rademacher J, Greer M, Boemke A, Dettmer S, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Gottlieb J. Low exercise tolerance correlates with reduced inspiratory capacity and respiratory muscle function in recipients with advanced chronic lung allograft dysfunction. *Transplantation* 2013;95(8):1045-1050
- Suhling H, Rademacher J, Greer M, Haverich A, Warnecke G, Gottlieb J, Welte T. Inhaled colistin following lung transplantation in colonised cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42(2):542-544
- Tudorache I, Calistru A, Baraki H, Meyer T, Höffler K, Sarikouch S, Bara C, Görler A, Hartung D, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S. Orthotopic replacement of aortic heart valves with tissue-engineered grafts. *Tissue Eng Part A* 2013;19(15-16):1686-1694
- von Falck C, Meyer B, Fegbeutel C, Länger F, Bengel F, Wacker F, Rodt T. Imaging features of primary Sarcomas of the great vessels in CT, MRI and PET/CT: a single-center experience. *BMC Med Imaging* 2013;13(1):25
- Votteler M, Berrio DA, Horke A, Sabatier L, Reinhardt DP, Nsair A, Aikawa E, Schenke-Layland K. Elastogenesis at the onset of human cardiac valve development. *Development* 2013;140(11):2345-2353
- Vukadinovic-Nikolic Z, Andree B, Dorfman SE, Pflaum M, Horvath T, Lux M, Venturini L, Bär A, Kensah G, Lara AR, Tudorache I, Cebotari S, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Hilfiker A. Generation of Bioartificial Heart Tissue by Combining a Three-Dimensional Gel-Based Cardiac Construct with Decellularized Small Intestinal Submucosa. *Tissue Eng Part A* 2014;20(3-4):799-809
- Wang L, Korossis S, Fisher J, Ingham E, Jin Z. Prediction of oxygen distribution in aortic valve leaflet considering diffusion and convection. *J Heart Valve Dis* 2011;20(4):442-448
- Wang S, Oldenhof H, Dai X, Haverich A, Hilfiker A, Harder M, Wolkers WF. Protein stability in stored decellularized heart valve scaffolds and diffusion kinetics of protective molecules. *Biochim Biophys Acta* 2013;1844(2):430-438
- Wiegmann B, Maurer A, Zhang R, Zardo P, Haverich A, Fischer S. Combined pulmonary and renal support in a single extracorporeal device. *ASAIO J* 2013;59(4):433-438
- Xiong Z, Li C, Ma S, Feng J, Yang Y, Zhang R, Zhu J. The properties of poly(lactic acid)/starch blends with a functionalized plant oil: tung oil anhydride. *Carbohydr Polym* 2013;95(1):77-84
- Yan TD, Tian DH, Lemaire SA, Misfeld M, Elefteriades JA, Chen EP, Chad Hughes G, Kazui T, Griep RB, Kouchoukos NT, Bannon PG, Underwood MJ, Mohr FW, Oo A, Sundt TM, Bavaria JE, Di Bartolomeo R, Di Eusanio M, Roselli EE, Beyersdorf F, Carrel TP, Corvera JS, Della Corte A, Ehrlich M, Hoffman A, Jakob H, Matalanis G, Numata S, Patel HJ, Pochettino A, Safi HJ, Estrera A, Perreas KG, Sinatra R, Trimarchi S, Sun LZ, Tabata M, Wang C, Haverich A, Shrestha M, Okita Y, Coselli J. The ARCH Projects: design and rationale (IAASSG 001). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(1):10-16
- Yu ZH, Xu J, Walls CD, Chen L, Zhang S, Zhang R, Wu L, Wang L, Liu S, Zhang ZY. Structural and mechanistic insights into LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutations. *J Biol Chem* 2013;288(15):10472-10482

Übersichtsarbeiten

- Buta C, David R, Dressel R, Emgard M, Fuchs C, Gross U, Healy L, Hescheler J, Kolar R, Martin U, Mikkers H, Müller FJ, Schneider RK, Seiler AE, Spielmann H, Weitzer G. Reconsidering pluripotency tests: do we still need teratoma assays? *Stem Cell Res* 2013;11(1):552-562
- Ciubotaru A, Cebotari S, Tudorache I, Beckmann E, Hilfiker A, Haverich A. Biological heart valves. *Biomed Tech (Berl)* 2013;58(5):389-397
- Hirt SW, Bara C, Barten MJ, Deuse T, Doesch AO, Kaczmarek I, Schulz U, Stypmann J, Haneya A, Lehmkühl HB. Everolimus in Heart Transplantation: An Update. *J Transplant* 2013;2013:683964
- Neumann A, Cebotari S, Tudorache I, Haverich A, Sarikouch S. Heart valve engineering: decellularized allograft matrices in clinical

practice. Biomed Tech (Berl) 2013;58(5):453-456

Sarikouch S, Boethig D, Beerbaum P. Gender-specific algorithms recommended for patients with congenital heart defects: review of the literature. Thorac Cardiovasc Surg 2013;61(1):79-84

Westhoff-Bleck M, Podewski E, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D. Cardiovascular disorders in pregnancy: diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2013;27(6):821-834

Buchbeiträge, Monografien

Mirzaie M, Schmitto JD. Komplexe Gefäßchirurgie: Probleme und Lösungen. Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2013.

Sarikouch S. Berücksichtigung des Geschlechts in der Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler. In: Miemietz B [Hrsg.]: Medizin und Geschlecht: Perspektiven für Lehre, Forschung und Krankenversorgung. Lengerich u.a.: Pabst, 2013. S. 123-132

Schmitto JD, Haverich A, Strüber M. Zentrifugalpumpen als Linksherzunterstützungssysteme. In: Boeken U [Hrsg.]: Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken; mit 28 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer, 2013. S. 128-132

Abstracts

2013 wurden 152 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Kugler, Christiane (PD Dr. rer. nat. biol. hum. MScN): Lebensqualität im Langzeitverlauf nach Lungentransplantation: der Einfluss von Symptombelastungen, Adherence und Bronchiolitis obliterans.

Ono, Masamichi (PD Dr. med.): Spätmorbidität nach Korrektur angeborener Herzfehler.

Promotionen

Bagno, Boris del (Dr. med.): Einfluss einer pulsatilen Herz-Lungen-Maschine auf die postoperative Mortalität und Morbidität: eine klinische Studie an 1959 herzchirurgischen Patienten.

de Thome- van de Wal, Remske (Dr. rer. biol. hum.): Untersuchungen zum Tissue Engineering des Respiratorischen Epithels der porcinen Trachea.

Fitzner, Sebastian (Dr. med.): Langzeitergebnisse nach Aortenwurzelreimplantation nach David.

Fortmann, Sophia Caroline (Dr. med.): Hat das Alter einen Einfluss auf die Ergebnisse von Dreifach-Klappen Operationen?

Hinz, Carolyn (Dr. med. vet.): In-vivo-Studie über dezellularisierte Segmente der ovinen Aorta und der Arteria pulmonalis als Aortenersatz.

Jara, Avaca Monica Isabel (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): The SK-channel agonist EBIO mediates cardiomyocyte enrichment and subtype shift via lineage-selective survival of human pluripotent stem cell derivatives.

Katsirtaki, Katherina-Elpida (Dr. rer. nat.): Bronchoalveoläre Spezifizierung von pluripotenten Stammzellen: der Effekt von Dexamethason, cAMP-erhöhenden Substanzen und Keratinozytenwachstumsfaktor.

Kropivnitskaya, Irina (Dr. med.): Vergleich von unterschiedlichen Temperaturstrategien für den hypothermen Kreislaufstillstand in der thorakalen Aorten Chirurgie.

Li, Yijiang (Dr. med.): Graft-protective effects of the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin after lung transplantation: a propensity score analysis with 23 years of follow-up.

Marsch, Georg (Dr. med.): In vitro Experimente zur Prävention von Herzschrittacher-assoziierten Infektionen durch perioperative, antimikrobielle Oberflächenbehandlung.

Roa, Angelica (PhD M.Sc.): Generation of bioartificial cardiac tissue based on non-human and human primate pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.

Rojas, Hernandez Sebastian VP (Dr. med.): Fibrinogen als Biomatrix zur kardialen Transplantation von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS): eine systematische Untersuchung zur Biodistribution von iPS-Zellen nach Transplantation im Ischämiemodell der Maus.

Schnick, Tilman (Dr. med.): Etablierung von transgenen murinen induziert pluripotenten Stammzellen zur myokardialen Restauration im Mausmodell.

Sturm, Theresa (Dr. med.): Untersuchung perichondraler Vorläuferzellen auf ihre Eignung zur Differenzierung in Chondrozyten.

Theodoridis, Karolina (Dr. med. vet.): Generierung von tissue-engineerten Pulmonalklappen und deren Untersuchung nach Implantation in Schafen fortgeschrittenen Alters.

Timm, Rebecca Sina (Dr. med. dent.): Minimalinvasiver Aortenkloppenersatz mit selbstverankernden Perceval Klappenprothesen.

Master

Goetz, Madline (M.Sc.): Etablierung eines Zellzyklus-abhängigen Reportersystems in humanen induzierten pluripotenten Stammzellen.

Hartmann, Thorsten (M.Sc.): Do xenogeneic epitopes from medium components transfer onto human cells in culture?

Jansen, Heike (M.Sc.): Entwicklung und Charakterisierung eines Systems zur prospektiven zellulären in vitro Besiedlung vaskulärer Prothesen.

Nosko, Anna (M.Sc. Biomedizin): Einfluss mechanischer Stimulation von tissue engineerter bioartifizialen Myokardkonstrukten auf das Genexpressionsprofil von Nicht-Kardiomyozyten.

Schmitto, Jan Dieter (PD Dr. M.Sc.): Medizinische und Ökonomische Analyse von Kunstherz-Implantationen - Vergleich zweier herzchirurgischer Techniken (konventionelle Sternotomie vs. Minimal-invasivem Zugang).

Schröder, Michaela (M.Sc.): Optimization of human pluripotent stem cell expansion in suspension using defined shear stress protective and Wnt pathway modulating compounds.

Weil, Anna-Lena (M.Sc.): Charakterisierung dynamischer Zellkulturbedingungen in einer Flusskammer und Einfluss auf die Stoffwechselaktivität und Morphologie kultivierter Endothelzellen.

Weinreich, Sandra (M.Sc.): Establishment of a NKX2.1 knockin human induced pluripotent stem cell reporter line.

Bachelor

Brinkmann, Andreas (B.Sc.): Entwicklung und Überprüfung eines automatisierten Verfahrens zur parallelen Dezellularisierung von equinen Gefäßmatrices.

Castello, Antonella (B.Sc.): Entwicklungen, Erfahrungen und Ergebnisse von mehr als 200 Herz-Unterstützungssystemen an der MHH.

de Vries, Ingo (B.Sc.): Testung alternativer Methoden zur Aufreinigung von Herzmuskelzellen nach Differenzierung aus pluripotenten Stammzellen.

Zink, Annika (B.Sc.): Medienvergleich zur Expansion humaner pluripotenter Stammzellen in Suspension.

Stipendien

Andriopoulou, Sofia: Functional Re-engineering der Mitralklappe, Stipendium über Europäische Union, 10/2013 - 09/2016

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 06/2014

Chauhan, Kanchan: GMP-konformer großflächiger Anbau von autologen Endothelzellen für eine Biohybridlung, Förderung über HTTG, 12/2013 - 11/2016

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 01/2013

Engels, Lena (M.Sc.): TALEN -based targeted transgene integration into safe harbour sites: development of a novel system for generation of multi-transgenic human iPSC lines with pre-defined levels of transgene expression, Stipendium über PhD Program 'Regenerative Sciences', 10/2012 bis 09/2015

Gawol, Anke: Genetische Modifikation von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen mittels Zinkfinger-Nukleasen für die Nutzung im kardialen Tissue Engineering, 10/2013 bis 09/2014

Götz, Madline (M.Sc.): Generation of disease-specific iPSCs and development of transgenic reporter lines for cystic fibrosis disease modelling and drug screening über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2013 bis 09/2016

Granados, Marisa: Entwicklung eines Tissue-Engineering Annu-
loplastierung für Mitralklappen Rekonstruktion, Stipendium über

PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2012 bis 09/2014

Haller, Ralf (M.Sc.): Differentiation of human pluripotent stem cells into alveolar epithelial cells., Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 10/2013

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 04/2013

Kalozoumis, Panagiotis: Fluid-Feststoff-Interaktion Modellierung des linken Herzens, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, HTTG, 12/2012 bis 11/2015

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 06/2014

Kouvaka, Artemis: Muster-Anerkennung-Methoden für die Qualitätsbewertung von Tissue Engineering Konstrukten, Stipendium: EU, 11/2013 - 10/2016

Malysheva, Svitlana (M.Sc.): Trophoblast-based induction of peripheral immunological tolerance towards pluripotent stem cells derivatives über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2013 bis 09/2016

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 of CF patient-specific iPSC cells and genetic engineering for cellular therapies and medical research über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2008 bis 01/2014

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 über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2010 bis 06/2014

Ramanan, Sowmya: Chennai, India, Fontan-Preisträgerin 2013 der European Association for Cardiothoracic Surgery

Roa Lara, Angelica (M.Sc.): Generation of Bioartificial Cardiac Tissue Based on Non-Human and Human Primate Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes, PhD Program 'Regenerative Sciences', 10/2007 bis 01/2013

Robles-Diaz, Diana (TA): Leonardo Da Vinci Stipendium der Europäischen Union, 11/2012 bis 03/2013

Samper Martinez, Esther (M.Sc.): In vitro evaluation system of cardiovascular protector agents against potential toxic compounds, EU Marie-Curie-Programm "TECAS", 10/2013 bis 09/2016,

Schmeckebier, Sabrina (Dipl. Biol.): Differentiation of Embryonic Stem Cells into Type II Alveolar Epithelial Cells, PhD Program 'Regenerative Sciences', 10/2007 bis 01/2013

Szepes, Mónika: Investigation of the role of pericytes for vascularization in the in vitro model of bioartificial cardiac tissue formation from human iPSC-derived cardiovascular cell types, PhD-Programm Regenerative Sciences/REBIRTH, 10/2013 bis 03/2015

Ulrich, Saskia (M. Sc.): Differentiation of human induced pluripotent stem (iPS) cells into airway epithelial cells, Doktorandin, Stipendium über PhD Program 'Regenerative Sciences' 10/2012 bis 09/2015

Witthuhn, Anett (M. Sc.): LINE-1 mediated retrotransposition in human pluripotent stem cells: Consequences for genomic stability of hES and hiPS cells and its derivatives über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2011 bis 09/2014

Yablonski, Pavel (Arzt): Development of decellularised ovarian mitral valves for valve replacement therapy, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH, 11/2012 bis 12/2013

Zia, Sonia: Dezellularisierte Venentransplantate mit erhöhter antimikrobieller Resistenz, Förderung: HTTG, 03/2013 - 02/2016

Wissenschaftspreise

Mauritz, Christina (Dr. med. vet.): Posterpreis „Differentiation of murine and human pluripotent stem cells into respiratory epithelial cells“; 2. Jahrestreffen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung.

Rojas Hernandez, Sebastian (Dr. med.): Promotionspreis der MHH, Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Warnecke, Gregor (PD Dr. med.): Rudolf-Schoen-Preis, "Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients", Gesellschaft der Freunde der MHH.

Auszeichnungen

Rojas Hernandez, Sebastian (Dr. med.): Research fellowship Kunstherz, Thoratec Europe Ltd., UK.

Wiegmann, Bettina (Dr. med.): Reisestipendium der Deutschen Transplantationsgesellschaft verliehen anlässlich der 22. Jahrestagung in Frankfurt für die Arbeit „Depletion of immune-mediators from donor lungs using the Organ Care System® - a potential mechanism for improved outcomes“; Ellen-Schmidt-Programm - Habilitationsförderung für Wissenschaftlerinnen, MHH, Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Aper, Thomas (Dr. med.): Reviewer: Acta Biomaterialia, Zentralblatt für Chirurgie; 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, Journal of Heart and Lung Transplantation, Tissue Engineering; Mitglied der DSMBs (Data Safety Monitoring Board) - Herakles-Studie,

Senator-Studie, Hephaistos-Studie, Spartacus-Studie; Mitglied des Steering Committees in der Mandela -Studie, Mitglied der TF Transplantat-vasculopathie der AG Thorakale Organtransplantation der Dt. Ges. f. Kardiologie, Gutachter für IFB-Tx.

Böer, Ulrike (Dr. med.): Reviewer: Acta Biomaterialia, Tissue Engineering Part C, Journal of Science and Engineering.

Böthig, Dietmar (PD Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.

Cebotari, Serghei (Dr. med.): Reviewer: The Journal of Cardiovascular Surgery, Circulation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Acta Biomaterialia, Regenerative Medicine, Cardiovascular Research, Future Cardiology, Materials Sciences and Applications, Biomaterials.

Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.): Active Member of European Association of Cardiothoracic Surgery.

Gruh, Ina (Dr. rer. nat.): Acta Biomaterialia, Biomaterials, Journal of Molecular and Cellular Cardiology REBIRTH Steering Committee, Wissenschaftlicher Beirat KFO273.

Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.): Präsidenschaft Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (2010-2011); (Vize-)Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (2005-2007, 2007-2009); Mitglied der Senatskommission „Klinische Forschung“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (seit 1999), Mitglied der Kommission für Stammzellforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2000-2002), Mitglied im Hochschulrat der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover (seit 2010), 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 (seit 2006), Sprecher des SFB Transregio 37 (seit 2011), Sprecher CrossBIT, DFG Gutachter für zwei SFBs, Gutachter für BONFOR, Associate-Editor European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Editorial Board Member: Langenbeck's Archives of Surgery, Reviewer für: 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, Clinical Research in Cardiology, Programmgestaltung Wissenschaftliche Kommission Niedersachsen „Regenerative Medizin“, Programmgestaltung des Hannover-Teils „Our common future“ Volkswagen Stiftung.

Horke, Alexander (Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery; Stv. Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Chirurgie angeborener Herzfehler“ in der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Mitglied in der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: Beteiligung bei der Erstellung den Leitlinien für Patienten mit a) Pulmonalklappeninsuffizienz, b) Aortenklappenstenose, c) Transposition der großen Gefäße (d-TGA).

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): Reviewer: TEN = Tissue Engineering, Acta Biomaterialia, EJCTS = European Journal Cardio-Thoracic Surgery.

Korossis, Sotiris (Dr.): Reviewer: Engineering and Physical Sciences Research Council (UK), Medical Research Council (UK), Heart Research UK, Novel and Emerging Technologies Grant Schema, Medical Engineering and Physics, Nature Reviews, BMC Surgery, Biorheology.

Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Reviewer: Transplantation, Journal of Psychosomatic Research, British Medical Journal, Journal of Heart and Lung Transplantation, Transplant International, Transplantation, Editorial Board Member und Reviewer: Progress in Transplantation, ITNS Board of Directors (elected board position, President emeritus).

Kühn, Christian (Dr. med.): Reviewer: PlosOne, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Journal of Heart and Lung Transplantation.

Loos, Anneke (Dr. rer. nat.): DIN-Experte in den ISO Arbeitsgruppen TC150 „Implants of Surgery“ SC7 (Tissue engineered medicinal products) und SC2 WG7 (Cardiovascular absorbable implants) sowie in TC194 „Biological Evaluation of Medical Devices“ WG 5 (Zytotoxizität), WG 8 (Irritation/ Sensitation) und WG17 (Nanomaterials), DIN Arbeitsausschuss NA 027-02-21 AA „Medizinische Produkte auf Basis des Tissue Engineering“ sowie dem Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“.

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Gastprofessor und Mitglied des Wissenschaftsrates der Russischen Universität der Völkerfreundschaft in Sotschi, Viz Koordinator des Exzellenzclusters REBIRTH, Mitglied des Beirats der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ), Mitglied des Editorial Boards des „World Journal of Stem Cells“, Vizpräsident der Arbeitsgruppe Regenerative Medizin der „European Technology Platform Nanomedicine“ (ETPN), Vorsitzender des PhD-Programms „Regenerative Sciences“, Mitglied des erweiterten Vorstands des Deutschen Stammzellnetzwerks (GSCN). Reviewer: Association Francaise contre les Myopathies, A-Star Singapore, Baden-Württemberg Stiftung gGmbH, BSF (USA-Israel Binational Science Foundation), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Herzstiftung, Deutsch-Israelische Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Entwicklung (GIF), Europäische Kommission, Europäischer Forschungsrat (ERC), FWF Österreich, Israel Science Foundation, Hessisches Forschungsförderungsprogramm LOEWE, Medical Research Council (MRC), Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF), Langenbeck's Archives Surgery, American Journal of Physiology, Biotechniques, Cell Research, BMC Developmental Biology, Circulation, Cellular Reprogramming, Developmental Dynamics, Development, Genes and Evolution, Differentiation, European Heart Journal, Human Immunology, Human Molecular Genetics, Journal of Cellular and Molecular Cardiology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Endocrinology, Journal of General Virology, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Molecular Reproduction and

Development, Molecular Therapy, Nature Biotechnology, Nature Communications, Naturwissenschaften, Stem Cell Research, Stem Cells, Stem Cells and Development, PNAS, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Tissue Engineering Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, International Stem Cell Society, The New York Academy of Sciences, Mitglied des Kollegiums der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler, Ehrenmitglied der Italienischen Gesellschaft für Stammzellforschung (SCR Italy).

Neumann, Anneke: Reviewer: The Journal of Heart and Lung Transplantation.

Ono, Masamichi (PD Dr. med.): Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Rojas Hernandez, Sebastian (Dr. med.): Reviewer: Artificial Organs.

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, 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, Wellcome Trust - UK.

Schilling, Tobias (Dr. med.): Reviewer: Open Journal of Cardiovascular Surgery; Gastprofessur an der Universität für Medizin und Pharmazie „Nicolae Testemitanu“ der Republik Moldau.

Schmitto, Jan D. (PD Dr. med.): Member of the Editorial Board of World Journal of Transplantation, Journal of Cardiovascular Disease Research, Member of the Editorial Board BioMed Research International Journal 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, European Journal of Clinical Investigation, PlosOne.

Schrimpf, Claudia (Dr. med.): Reviewer: Medical Science Monitor.

Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.): Reviewer: European Journal of cardio-thoracic Surgery (EJCTS), Journal of Heart Valve Disease (JHVD), JTCVS, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, EACTS Annual Meeting, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Member of American Association for Thoracic Surgery (AATS).

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 Gefäßchirurgie (DGG), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Medizinische Fakultäten deutscher Universitäten (Habilitationen u. a.), z. B. Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG), European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), National Medical Research Council (NMRC) Singapore, Dutch Funding agency for Academic Research „Technology Foundation“ (STW); Reviewer: New England Journal of Medicine, Transplantation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery, International Journal of Surgery, VASA; Editor: VASA - European Journal of Vascular Medicine, Editorial Board: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; International Journal of Vascular Medicine; Mitgliedschaften in: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, European Association for Cardio-thoracic Surgery, Berufsverband der Deutschen Chirurgen, European Society for Vascular Surgery, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin.

Warnecke, Gregor (PD Dr. med.): Member of the Editorial Board: Transplantation; Reviewer: Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).

Wiegmann, Bettina (Dr. med.): Reviewer: ASAIO Journal, Artificial Organs, 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; VASA, Universität Rostock, Universität Bremen, Editorial Board Member: Case Reports in Vascular Medicine; Mitglied der Sektion Forschung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Mitglied der Sektion nForschung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Leiter der Arbeitsgruppe "Implantate" der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

Zhang, Ruoyu (Dr. med.): Reviewer: Annals of Thoracic Surgery (ATS), Open Journal of Cardiovascular Surgery, Journal of Cardiothoracic Surgery (JCS), International Journal of Cardiology.

Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.): Reviewer: DFG, A*Star (Singapore), Austrian Academic Fund / Wiener Wissenschafts-, Forschungs-, und Technologiefonds, Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC, UK), Israel Science Foundation, Wellcome Trust (UK).

Klinik für Kinderchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Benno Ure

Tel.: 0511/532-9260 • E-Mail: ure.benno@mh-hannover.de • www.kinderchirurgie-mhh.de

■ Keywords: Minimal invasive Kinderchirurgie, Immunologie, Nekrotisierende Enterokolitis, Angeborene Speiseröhrenfehlbildungen, Angeborene Analfehlbildungen, Gallengangatresie, Brustwanddeformitäten

Forschungsprofil

In der Klinik für Kinderchirurgie der MHH wird experimentell und klinisch geforscht. Im Forschungslabor gilt das besondere Interesse immunologischen Aspekten des Frühgeborenen, Neugeborenen und Kleinkindes. Einerseits sind Kenntnisse der Immunantwort auf chirurgischen Stress und Infektionen in diesem Lebensabschnitt von besonderer Bedeutung, um Operationen möglichst schonend und komplikationsarm vornehmen zu können. Wichtig sind diese Aspekte auch für die Ursachenforschung der speziellen Krankheitsbilder des Frühgeborenen, wie die Nekrotisierende Enterokolitis. Ein besonders prominent ausgewiesener Forschungsschwerpunkt der MHH-Kinderchirurgie ist die Ätiologie, Prävention und Therapie der Erkrankungen der Gallenwege beim Neugeborenen; auch hier richtet sich der Fokus auf die immunologischen Pathomechanismen der Gallengangatresie.

Folgende Forschungsschwerpunkte sind etabliert

Laborforschung

1. Immunologische Aspekte der Gallengangatresie im Hinblick auf eine virale und autoimmunologische Genese. Aufbau einer Internet-gestützten Registers, einschl. Biobank, für cholestatische Erkrankungen des Neugeborenen (Anschlussprojekt zum Europäischen Register für Gallengangatresie EBAR). www.bard-online.com
2. Immunreaktion des Neugeborenen mit besonderem Fokus auf Makrophagen. Neben der Charakterisierung der Besonderheiten von Immunzellen bei Neugeborenen erfolgen Untersuchungen zur Funktionsmodulation und zum Transfer von Makrophagen.
3. Etablierung eines neuen Mausmodells zur Nekrotisierenden Enterokolitis. An diesem wird unter anderem die Rolle des Kindlin-1 (KIND1) Gens bei Nekrotisierender Enterocolitis (NEC) in Neonaten und Kindlin-1+/- knockout Mäusen untersucht und eine Sequenzierung der 15 Exone des Kindlin-1 Gens bei Patienten mit NEC vorgenommen.
4. Weiterentwicklung minimal invasiver Technologien für Neugeborene und Kleinkinder an Tier- und Trockenmodellen. Mit den Entwicklungen sind Untersuchungen zur Modulation der pathophysiologischen Reaktionen des kindlichen Organismus verbunden.

Klinische Forschung

1. Analyse der chirurgischen Versorgung von Kindern in Deutschland (Versorgungsforschung). Erfassung der Behandlungs- und Ergebnismodalitäten von seltenen Erkrankungen des Neugeborenen (z.B. Ösophagusatresie, Gastroschisis) und häufigen Erkrankungen des Kindes und Jugendlichen (z.B. Appendizitis), gemeinsam mit der Techniker Krankenkasse.
2. Klinische Studien und Follow-up Analysen von Patienten nach Korrektur kongenitaler Fehlbildungen, gemeinsam mit Patientenvereinigungen.
3. Genetische Untersuchungen von Kindern mit Speiseröhren- und Analfehlbildungen und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (CURE-Net)
4. Einfluss Umweltfaktoren und Organisationsmaßnahmen im Operationssaal auf die Performance von Chirurgen.
5. Optimierung von Diagnostik und Therapie von Patienten mit Gallengangatresie, sowie deren Nachbeobachtung, einschl. Transition

6. Interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Korrektur komplexer Brustwanddeformitäten und Defekten, sowie instabiler Rippenverletzungen

Forschungsprojekte

Neonatale Makrophagen, Initiatoren überschießender Immunreaktionen?

Aufgrund von Besonderheiten des Immunsystems des Neu- und Frühgeborenen stellen bakterielle Infektionen in dieser Lebensperiode ein besonderes Risiko dar. Sie manifestieren sich in der neonatalen Sepsis, der Pneumonie und in gastrointestinalen Erkrankungen wie der Nekrotisierenden Enterokolitis, die trotz Verbesserungen der neonatalen Intensivmedizin bis heute mit einer hohen Mortalität einhergehen. Auch das chirurgische Trauma bedeutet in der Neugeborenenperiode ein besonderes immunologisches Risiko.

In den ersten Lebenstagen macht das Immunsystem des Neugeborenen eine Adaptationsphase durch, um den Übergang vom sterilen intra-uterinen Leben zur mikrobenreichen Außenwelt zu sichern. Bei der Umstellung von der mütterlichen zur eigenen Abwehr kommt den Monozyten und Makrophagen des Neugeborenen eine zentrale Bedeutung zu, da adaptive Immunzellen nicht ausreichend funktionstüchtig sind. Zu den Aufgaben von Makrophagen gehört besonders die Steuerung der Immunantwort, die Homöostase, der Umbau und die Reparatur von Gewebe. An diesen Prozessen sind in verschiedenen Geweben und Körperhöhlen sind außerordentlich vielfältige Makrophagenpopulationen beteiligt.

Die Erforschung von neonatalen Makrophagen war bisher auf Nabelschnurblut-Monozyten beschränkt. Diese werden *in vitro* zu Makrophagen differenziert. Belegt ist, dass diese im Vergleich zu Monozyten aus dem peripheren Blut von Erwachsenen ein anderes Reaktionsspektrum (Phagozytosekapazität, Immunreaktion) aufweisen, weshalb sie als „unreif“ bezeichnet wurden. Inwiefern diese *in vitro* generierten Makrophagen die wirkliche Situation im neonatalen Gewebe widerspiegeln, ist unklar. Die Gewinnung und Charakterisierung muriner neonataler Gewebemakrophagen zur Erforschung von Eigenschaften und Verhalten war bisher kaum möglich, da aus neonatalen Mäusen nur geringe Zellzahlen generierbar sind.

Unsere Forschergruppe konnte die phänotypische Charakterisierung neonataler Makrophagen mittels Chipzytometrie etablieren. Anhand dieser neuen Methode können geringste Zellzahlen mittels iterativer Färbe- und Bleichzyklen immunologisch definiert werden. Wir stellten chipzytometrisch fest, dass neonatale im Vergleich zu adulten C57Bl/6J Mäuse einen besonderen peritonealen Makrophagtyp aufweisen, der besonders gewebsständig ist. (Abb. 1)

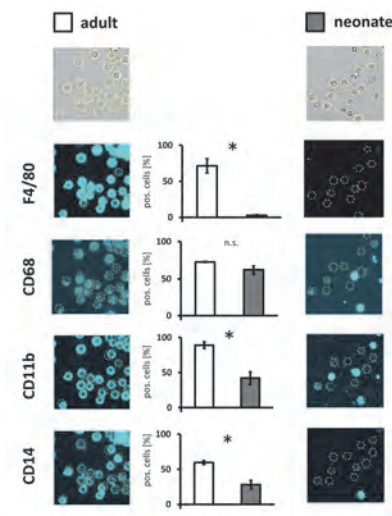


Abb. 1: Chipzytometrieuntersuchungen identifizierten einen besonderen Phänotyp neonataler Makrophagen. Die Expression von klassischen Makrophagenmarkern auf Peritonealmakrophagen zeigte eine signifikant unterschiedliche Expression. Die gelben Kreise markieren einzelne Zellen, die im Durchlicht bioinformatisch detektiert wurden (oben). Die mittleren Fluoreszenzwerte dieser Kreise von übereinandergelegten und ausgerichteten Bildern zeigte eine schwächere Expression von F4/80, CD11b und CD14 auf neonatalen Makrophagen. Die gleich starke Expression von CD68 erlaubte die Zuordnung neonataler Zellen zu „Makrophagen“. (* $p < 0,05$)

Weitere Untersuchungen dieser Zellen zeigte, dass Marker zur Antigendetektion, sogenannte Toll-like-Rezeptoren (TLR), ebenfalls signifikant schwächer auf neonatalen Makrophagen exprimiert werden. (Abb. 2)

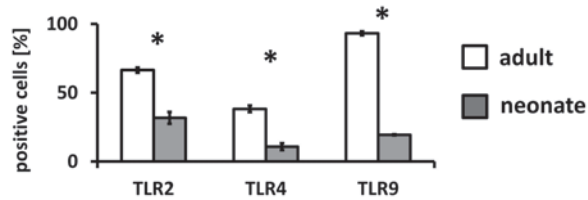


Abb. 2: Chipzytometrieanalysen zeigten, dass neonatale Makrophagen signifikant weniger Toll-lik-Rezeptoren exprimieren. (* $p < 0,05$)

In einem nächsten Schritt nahm unserer Forschergruppe die durchflusszytometriebasierte Anreicherung der Zellen und vergleichende Stimulationen von TLR4 mittels Lipopolysaccharid (LPS) vor. Neonatale Makrophagen reagierten auf eine spezifische TLR4-Stimulation mit einer erhöhten Chemokinausschüttung. (Abb. 3)

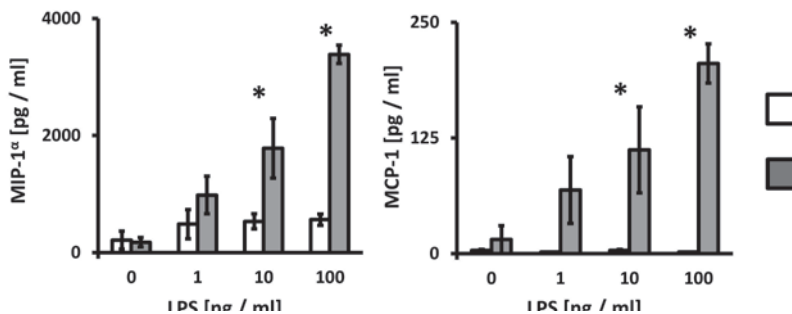


Abb. 3: LPS-Stimulationen zeigten eine signifikant erhöhte Expression der Chemokine MIP1- α , MCP-1 von neonatalen Makrophagen. (* $p < 0,05$)

MIP-1 α ist für die Rekrutierung von Neutrophilen zuständig; MCP-1 wirkt chemotaktisch auf Monozyten.

Im Rahmen einer intraperitonealen Applikation von LPS konnte bei neonatalen im Vergleich zu adulten Mäusen ein signifikant erhöhter Einstrom von Phagozyten in die Peritonealhöhle nachgewiesen werden. Das in vitro erhöhte chemotaktische Potential neonataler Makrophagen bestätigte sich also in vivo. (Abb. 4)

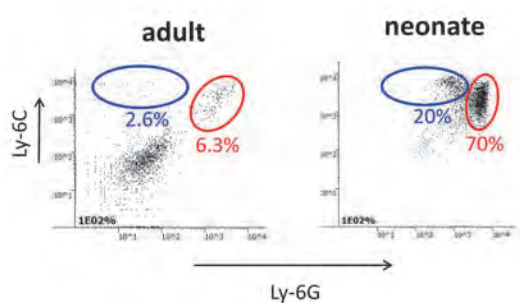


Abb. 4: Chipzytometrieanalysen von Peritoneallavagen nach spezifischer LPS-induzierten Peritonitis. (Ly-6C, Monozyten; Ly-6G Neutrophile Granulozyten)

Durch Microarrayanalysen von LPS-stimulierten Makrophagen konnten unsere Gruppe zeigen, dass neonatale Makrophagen anscheinend ein verstärktes Signalling nach TLR4-Stimulation aufweisen (Abb. 5). Dies kann die verstärkte Reaktion, bei weniger TLR4 auf der Zelloberfläche neonataler Makrophagen, erklären.

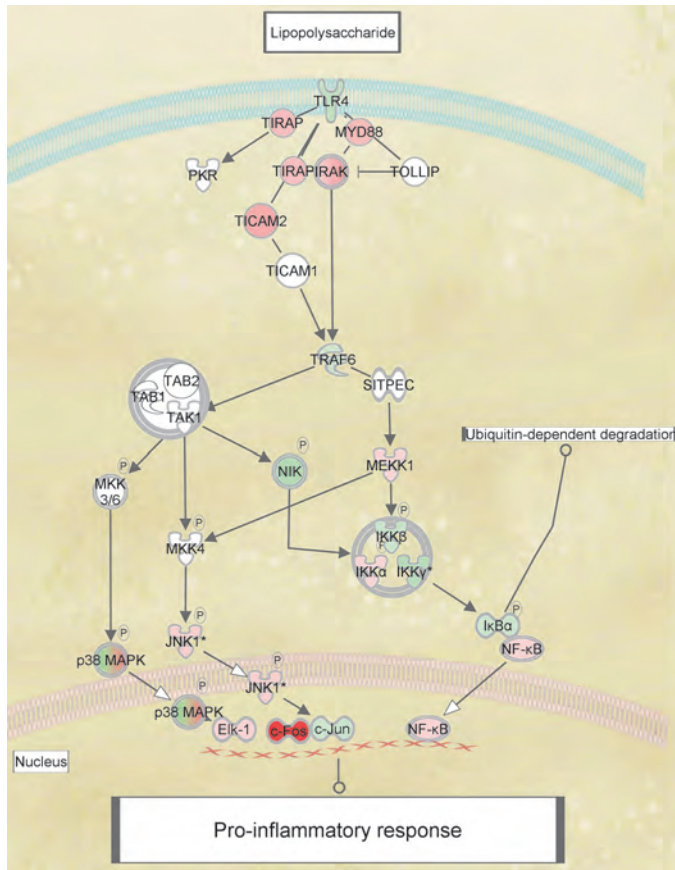


Abb. 5: Genexpression von TLR-Signal-Kaskade-Molekülen nach LPS stimulation. Rot weißt eine stärkere Expression in neonatalen Makrophagen auf.

Zusammenfassend stellten wir fest, dass neonatale Makrophagen einen besonderen Phänotyp und im Vergleich zu adulten Makrophagen ein besonderes Reaktionsspektrum aufweisen. Ihr erhöhtes chemotaktisches Potential führt zu einem extremen Einstrom inflammatorischer Zellen in entzündetes Gewebe, was potentiell schädigend wirken kann. Unsere Arbeiten weisen erstmals darauf hin, dass bei der überschiessenden Immunreaktion von Früh- und Neugeborenen auf Sepsis, Nekrotisierende Enterokolites und auf chirurgische Traumata den neonatalen Makrophagen im Sinne einer „Überreaktion“ eine besondere Bedeutung zukommt. Zukünftige Strategien können nun auf die Modulation der Makrophagenreaktion ausgerichtet werden.

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.); Winterberg, Thomas, Yu, Yi (Dr. med.), Ure, Benno (Prof., Dr. med.); Kooperationspartner: Hennig, Christian (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof., Dr. med.) Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung der altersabhängigen Funktionen der Peritonealmakrophagen bei neonatalen und adulten Mäusen und Makrophagentransfer

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.), Winterberg, Thomas, Yu, Yi (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: Hennig, 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 (PD Dr. med.), Ginzler, Marco, Kübler, Joachim (Dr. med.), Feng, Xiaoyan; Förderung: DFG

Immunologische Aspekte der Gallengangatresie

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Klemann, Christian (Dr. med.), Hensel, Julia; Förderung: Dr. A. u. E. Appenroth Stiftung, HiLF, MHH

Biliary atresia and related diseases (www.bard-online.com): Internet-gestützte Initiative zur interdisziplinären Kooperation bei neonataler Cholestase, einschl. Biobank

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Baumann, Ulrich (Prof.), Pädiatrische Hepatologie; Förderung: Dr. A. u. E. Appenrodt-Stiftung, Erwin-Röver-Stiftung, div. Partner Industrie

Experimentelle Neonatologie (W2-Stiftungsprofesur)

■ Projektleitung: Viemann, Dorothea (Prof.), Ure, Benno (Prof.), Hansen Gesine, (Prof.); Förderung: Dr. A. u. E. Appenrodt-Stiftung

Multidirectional Thoracic Wall Stabilization (MTS) - Weiterentwicklung eines Systems zur Stabilisierung und Rekonstruktion der Thoraxwand

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Krüger, Markus (Dr. med), Haverich, Axel (Prof.), HTTG-Chirurgie; Förderung: Industrieförderung Medxpert, Eschbach

Klinische Studie und Grundlagenstudie zur abakteriellen Entzündungsreaktion nach Trichterbrustkorrektur

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Krüger, Markus (Dr. med), HTTG-Chirurgie; Förderung: Industrieförderung Medxpert, Eschbach

Experimentelle Studien zur 3D Technik für die Laparoskopie in kleinen Räumen

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.), Ure, Benno (Prof.), Kuebler, Joachim (Dr. med.); Feng, Xiaoyan; Förderung: Karl Storz AG, Tuttlingen

Anwendung des ICG-Systems in der Leber- und Gallenwegschirurgie bei Kindern und Erwachsenen

■ Projektleitung: Petersen, Claus, Kübler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Bektas, Hüseyin (Prof.), Lehner, Frank (PD DR. med); Förderung: Karl Storz AG, Tuttlingen

„Pediatric Surgery for Yemen - teaching to train“ extended to Egypt, Tunisia, Jordan and others

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Benno Ure (Prof.); Förderung: DAAD

Lehrvideoprogramm für das E-learning School-book

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Alexander Horke (Dr. med), HTTG-Chirurgie; Förderung: DAAD

Entwicklung der komplexen Kinderchirurgie in Kooperation: Hannover - Pyongyang

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Förderung: Nichtregierungsorganisation (Cap Anamur) und Industriemittel

Modulation der Entzündungsreaktion im Bereich der Dünndarmschleimhaut der Maus durch Veränderungen der Aktivität von IRAK-1 und deren Relevanz

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Yu, Yi (Dr. med.), Ure, Benno, (Prof.); Kooperationspartner: Hornef, Mathias (Prof.) Chassin, Cécilia (Dr. rer. nat.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene/MHH

Die Funktion von TH17-Zellen in der Pathogenese der experimentellen Gallengangsatresie

■ Projektleitung: Klemann, Christian (Dr. med.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Schröder, Arne; Kooperationspartner: Prinz, Immo (PD, Dr. med) Institut für Immunologie

Abwesenheit regulatorischer T-Zellen (T-reg) als Auslöser für die Entstehung der Gallengangsatresie im Mausmodell

■ Projektleitung: Andruszkow, Julia (Dr. med.), Petersen, Claus(Prof.), Klemann, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien, Hühn, Jochen (Prof.), Helmholtz Center for Infection Research (HZI), Braunschweig

Morphologische Untersuchungen zur Kinetik der Gallengangsatresie im Mausmodell

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kuebler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Timmermans, JP (MSc, PhD, Dr. h.c.), Laboratory of Cell Biology & Histology/Core Facility Biomedical Microscopic Imaging, Universität Antwerpen, Belgien, Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien

Elektronmikroskopische Untersuchungen von „Gap and Tight Junctions“ mittels „Quantitative Freeze-Fracture Analysis“ bei experimenteller und humaner Gallengangsatresie

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Andruszkow, Julia (Dr. med); Kooperationspartner: Groos, Stephanie (Dr. med), Luciano, Liliana (Prof.), Abteilung für Zellbiologie, MHH

Datenbankanalyse der chirurgischen Versorgung von Kindern in Deutschland: seltene Erkrankungen des Neugeborenen (z.B. Ösophagusatresie, Gastroschisis) und häufigen Erkrankungen des Kindes und Jugendlichen (z.B. Appendizitis)

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.), Dingemann, Carmen (Dr. med.); Kooperationspartner: Zeidler, Jan (Dr.) und J.-Matthias Graf von der Schulenburg (Prof.), Institut für Versicherungsbetriebslehre der Leibnitz Universität Hannover, Blaser, Jochen, Techniker Krankenkasse

Google glass for communication in pediatric surgery

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Lacher, Martin (PD Dr. med), Zoeller, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Münsterer, Oliver, Division of Pediatric Surgery, New York Medical College, Valhalla, NY, United States

Studien zur Transition von Patienten mit Fehlbildungen aus der Kinderchirurgie in die Erwachsenenmedizin

■ Projektleitung: Dingemann, Jens (PD Dr. med.), Schneider, Andrea (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Manns, Michael (Prof.), Ure, Benno (Prof.)

Genetische Untersuchungen von Kindern mit urorektalen Erkrankungen und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (CURE-Net)

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.)

Genetische Untersuchungen von Kindern mit Ösophagusatresie und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (GREAT-Studie)

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.)

Monitoring postoperativer Komplikationen in der Kinderchirurgie: Interventionen und wirtschaftliche Folgen

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.), Sethi Valeed, Zimmer Julia, Ure, Benno (Prof.)

Originalpublikationen

Berger M, Fernandez-Pineda I, Cabello R, Ramirez-Villar GL, Marquez-Vega C, Nustede R, Linderkamp C, Schmid I, Neth O, Graf N, de Agustin JC, von Schweinitz D, Lacher M, Hubertus J. The relationship between the site of metastases and outcome in children with stage IV Wilms Tumor: data from 3 European Pediatric Cancer Institutions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(7):518-524

Braatz B, Neitzke G, Dingemann J, Ure BM. Ethische Konflikte in der Kinderchirurgie - Hochleistungsmedizin und ökonomische Rahmenbedingungen. *Chirurg* 2013;84(8):681-686

Davenport M, Ure B. Summary of the Joint European Association of Pediatric Surgeons (XIII) and British Association of Paediatric Surgeons (LIX) Congress in Rome, Italy, June 13th-16th, 2012. *J Pediatr Surg* 2013;48(2):408-410

Davenport M, Ure B. Summary of the Joint European Association of Pediatric Surgeons (XIII) and British Association of Paediatric Surgeons (LIX) Congress in Rome, June 13-16, 2012. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(1):1-2

Dingemann C, Petersen C, Kuebler JF, Ure BM, Lacher M. Laparoscopic transperitoneal heminephrectomy for duplex kidney in infants and children: a comparative study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23(10):889-893

Dingemann C, Ure B, Dingemann J. Thoracoscopic Procedures in Pediatric Surgery: What is the Evidence? *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(1):14-19

Dingemann C, Ure BM. Minimally invasive repair of esophageal atresia: an update. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(3):198-203

Dingemann C, Ure BM, Suempelmann R. Reply to the letter to the editor on: Use of bronchial blockers for single-lung ventilation in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(4):332-0033-1348061. Epub 2013 Jun 4

Dingemann J, Doi T, Gosemann JH, Ruttenstock EM, Nakazawa N, Puri P. Decreased expression of GATA4 in the diaphragm of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2013;98(2):139-143

Dingemann J, Metzelder ML, Szavay PO. Current status of laparoscopic appendectomy in children: a nation wide survey in Germany. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(3):226-233

Dingemann J, Ure BM. Systematic Review of Level 1 Evidence for Laparoscopic Pediatric Surgery: Do Our Procedures Comply with the Requirements of Evidence-Based Medicine? *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(6):474-479

Engelmann CR, Neis JP, Kirschbaum C, Grote G, Ure BM. A Noise-Reduction Program in a Pediatric Operation Theatre Is Associated With Surgeon's Benefits and a Reduced Rate of Complications: A Prospective Controlled Clinical Trial. *Ann Surg* 2013;DOI: 10.1097/SLA.0000000000000253

Friedmacher F, Gosemann JH, Fujiwara N, Alvarez LA, Corcionivoschi N, Puri P. Spatiotemporal alterations in Sprouty-2 expression and tyrosine phosphorylation in nitrofen-induced pulmonary hypoplasia. *J Pediatr Surg* 2013;48(11):2219-2225

Friedmacher F, Gosemann JH, Fujiwara N, Takahashi H, Hofmann A, Puri P. Expression of Sprouty2 and SPREDs is decreased during lung branching morphogenesis in nitrofen-induced pulmonary hypoplasia. *Pediatr Surg Int* 2013;29(11):1193-1198

Friedmacher F, Gosemann JH, Takahashi H, Corcionivoschi N, Puri P. Decreased pulmonary c-Cbl expression and tyrosine phosphorylation in the nitrofen-induced rat model of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2013;29(1):19-24

Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, Pfister ED, di Nanni A, Zapf A, Baumann U. Application and limitations of transient liver elastography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(1):109-113

Gosemann JH, Friedmacher F, Fujiwara N, Alvarez LA, Corcionivoschi N, Puri P. Disruption of the bone morphogenetic protein receptor 2 pathway in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2013;98(4):304-309

Gosemann JH, Friedmacher F, Hunziker M, Alvarez L, Corcionivoschi N, Puri P. Increased activation of NADPH oxidase 4 in the pulmonary vasculature in experimental diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2013;29(1):3-8

Gosemann JH, Friedmacher F, Ure B, Lacher M. Open versus transanal pull-through for Hirschsprung disease: a systematic review of long-term outcome. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(2):94-102

Hofmann AD, Friedmacher F, Takahashi H, Hunziker M, Gosemann JH, Puri P. Decreased apelin and apelin-receptor expression in the pulmonary vasculature of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2014;30(2):197-203

Hofmann AD, Puri P. Association of Hirschsprung's disease and anorectal malformation: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2013;29(9):913-917

Krüger M, Zinne N, Zhang R, Schneider JP, Heckmann A, Haverich A, Petersen C. Multidirectional thoracic wall stabilization: a new device on the scene. *Ann Thorac Surg* 2013;96(5):1846-1849

Kutasy B, Gosemann JH, Duess JW, Puri P. Increased trophoblastic apoptosis mediated by neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) activation in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2013;29(1):25-31

Lacher M, Kuebler JF, Yannam GR, Aprahamian CJ, Perger L, Beierle EA, Anderson SA, Chen MK, Harmon CM, Muensterer OJ. Single-incision pediatric endosurgery for ovarian pathology. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23(3):291-296

Lacher M, Yannam GR, Muensterer OJ, Aprahamian CJ, Hari-charan RN, Perger L, Bartle D, Talathi SS, Beierle EA, Anderson SA, Chen MK, Harmon CM. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia in children: frequency increasing. *J Pediatr Surg* 2013;48(8):1716-1721

Perger L, Aprahamian CJ, Muensterer OJ, Chong AJ, Lacher M, Yu D, Yannam GR, Harmon CM. Single-incision pediatric endosurgery (SIPES) splenectomy: a case-control series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23(2):162-165

Petersen, C, Rodeck B. Vom Symptom zur Diagnose: das gelbe Neugeborene. *Kinder- und Jugendarzt* 2013;44(5):223-228

Schukfeh N, Reismann M, Ludwikowski B, Hofmann AD, Kammerer A, Metzelder ML, Ure B. Implementation of Fast-Track Pediatric Surgery in a German Nonacademic Institution without Previous Fast-Track Experience. *Eur J Pediatr Surg* 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1352528

Takahashi H, Friedmacher F, Fujiwara N, Hofmann A, Kutasy B, Gosemann JH, Puri P. Pulmonary FGF-18 gene expression is downregulated during the canalicular-saccular stages in nitrofen-induced hypoplastic lungs. *Pediatr Surg Int* 2013;29(11):1199-1203

Takahashi H, Friedmacher F, Fujiwara N, Hofmann A, Puri P. Pulmonary FGF9 Gene Expression is Downregulated during the Pseudoglandular Stage in Nitrofen-Induced Hypoplastic Lungs. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(1):75-78

Ure B. Enthusiasm, evidence and ethics: the triple E of minimally invasive pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 2013;48(1):27-33

Ure BM, Dingemann J, Wildenradt M, Hofmann AD. Fast-Track in der Kinderchirurgie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2013;161(2):131-134

Wessel LM, Petersen C. Rekonstruktive Chirurgie der Thoraxwand: Was gibt es Neues? *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161(2):108-115

Winterberg T, Vieten G, Feldmann L, Yu Y, Hansen G, Hennig C, Ure BM, Kuebler JF. Neonatal murine macrophages show enhanced chemotactic capacity upon toll-like receptor stimulation. *Pediatr Surg Int* 2014;30(2):159-164

Zani A, Eaton S, Hoellwarth M, Puri P, Tovar J, Fasching G, Bagolan P, Lukac M, Wijnen R, Kuebler J, Cecchetto G, Rintala R, Pierro A. Management of Pediatric Inguinal Hernias in the Era of Laparoscopy: Results of an International Survey. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(1):9-13

Zani A, Eaton S, Hoellwarth ME, Puri P, Tovar J, Fasching G, Bagolan P, Lukac M, Wijnen R, Kuebler JF, Cecchetto G, Rintala R, Pierro A. International Survey on the Management of Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(1):3-8

Übersichtsarbeiten

Petersen, C, Davenport M. Aetiology of biliary atresia: what is actually known? *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):128-1172-8-128

Abstracts

2013 wurden 37 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Dingemann Jens (PD Dr. med.): Molekulare Pathomechanismen der kongenitalen Zwerchfellhernie im Nitrofen-Rattenmodell.

Stipendien

Dingemann, Carmen (Dr. med.): Ellen-Schmidt-Programm zur Habilitationsförderung: „Gesundheitsökonomische Bedeutung perioperativer Komplikationen in der Chirurgie neonataler Fehlbildungen“.

Wissenschaftspreise

Klemann, Christian (Dr. med.): Alex Mowat Prize for the best paper: „Neutralisation of Interleukin-17 disrupts disease progression in experimental biliary atresia: a new therapeutic approach?“, European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, London, England.

Klemann, Christian (Dr. med.) Young Investigator Award: European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, London, England.

Möhn, Nora (Cand. med.): Young Investigator Award: Interleukin-17 (IL-17) production by a specific subset of neonatal T cells drives experimental biliary atresia and is suppressed effectively by retinoid signalling, European Paediatric Surgeons' Association, Leipzig.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ure, Benno, (Prof.): European Journal of Pediatric Surgery Editor in Chief; International Pediatric Endosurgical Group (Los Angeles/USA) President; European Association of Pediatric Surgery President Elect; International Pediatric Surgical Research Board Member; British Association of Pediatric Surgeons Council Member; Gutachter-tätigkeit beim DAAD.

Petersen, Claus, (Prof.): Biliary Atresia and Related Diseases (www.bard-online.com) Head of the program; Gutachter-tätigkeit beim DAAD.

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/

■ Keywords: Plastische Chirurgie, Regenerative Medizin, Mesenchymale Stammzellen, Tissue engineering, Spinnenseide, Axolotl

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungsansätze der Abteilung steht die Verbesserung der menschlichen Regenerationskompetenz. Zentraler Gedanke ist dabei die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze, die bisherige Verfahren verbessern und ersetzen können. Um dieses zu ermöglichen, werden Heilungsverläufe untersucht, dokumentiert und die zugrundeliegenden Mechanismen dargestellt. Wichtige Aspekte sind die Untersuchung von Wechselbeziehungen der Zellen untereinander und zu ihrer Umwelt, die Identifikation von Signalübertragungsketten und Folgeprozessen und die Darstellung pathophysiologischer Mechanismen. Dies schließt grundlagenwissenschaftliche experimentelle Ansätze ebenso ein wie die Datenerfassung klinischer Befunde. Die Wiederherstellung defekter Körperstrukturen durch zelltherapeutische Ansätze, biologische und synthetische/teilsynthetische Implantate sowie gezüchteten Gewebeersatz ist ein zentrales Ziel der Forschungsansätze. Dabei soll unter einer möglichst geringen Belastung des Patienten eine Maximierung der erreichten Funktionalität sowie der physiologischen und ästhetischen Gleichwertigkeit erreicht werden. Ein gutes Beispiel für die gegenseitige Befruchtung klinischer und experimenteller Ansätze sind die Untersuchungen zur Steigerung der Regenerationskapazität durch den Transfer von aus dem Fettgewebe isolierten mesenchymalen Stammzellen (ASC). Ihr klinisches Potential wird im einem weiten Spektrum von der Anwendung bei Wundheilungsstörungen zur Verbesserung der Perfusion bis zu grundlagenwissenschaftlichen Studien, ob sich die axonalen Regeneration nach Nervenverletzung fördern lässt, untersucht. In weiteren Forschungsansätzen werden ASC auch innerhalb des Tissue engineering zur Bildung von Knochengewebe eingesetzt. Hier fokussieren sich unsere Arbeiten auf der Optimierung der Stimulation des erzeugten Gewebes im Bioreaktor, auf die Nachverfolgung von Entwicklungsprozessen und auf die Wechselbeziehungen der Zellen und ihrer Umwelt.

Die Arbeiten im *Ambystoma mexicanum* Bioregeneration Center wurden fortgesetzt und weiter ausgebaut. Durch die Aufnahme weiterer Zuchtgruppen und die erfolgreiche Nachzucht des Marmorquerschmalmolches (*Ambystoma opacum*) konnte der Gedanke, biomedizinische Forschung und Arterhalt miteinander zu verbinden, weiter verfolgt werden. Das Forschungsprofil der Abteilung deckt damit alle Teilbereiche der Plastisch-Rekonstruktiven Chirurgie ab. Die Forschungstätigkeiten sind über zahlreiche internationale und nationale Kooperationen weltweit vernetzt und in große Forschungsverbünde eingebettet. Durch diese Verknüpfung inter- und transdisziplinärer Forschungsansätze sind für die plastisch-chirurgische Therapie in der Zukunft zahlreiche verbesserte Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten. Dabei wird auch auf eine fundierte Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses beginnend von Schultagen an, über eine sorgfältige Ausbildung von naturwissenschaftlichen Studenten und Studenten der Medizin hin zu einer gezielten Unterstützung jüngerer Wissenschaftler gesetzt.

Forschungsprojekte

In-situ Konjugation von Nanopartikeln bei Ultrakurzpulslaserstrahlabtragen in Monomerlösungen für das Elektrospinnen auf Brandwunden

In diesem Kooperationsprojekt sollen gemeinsam mit der Universität Duisburg-Essen und der RWTH Aachen bioaktive Wundaufgaben zur Therapie von Verbrennungswunden und schlecht heilenden Wunden entwickelt werden. Als

bioaktives Element wurden Metallnanopartikel ausgewählt, die über einen kontrollierten Drug-Release aus einem an Nanofasern gekoppeltes Mikrogel in den Wunden aktiv werden sollen. Das aus Polycaprolacton bestehende Mikrogel kann durch seine Polymerisierung die durch Laser-Ablation generierten Nanopartikel einschließen, durch electrospinning werden dann bioaktive Mikrofaseren generiert [Abbildung. 1].

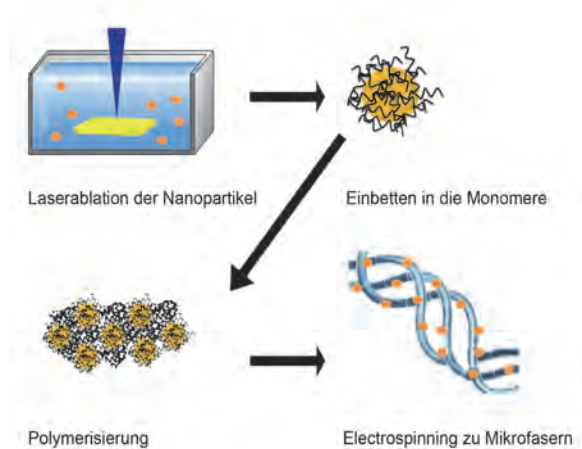


Abb. 1: Herstellungsprozess der Nanopartikel-beladenen Mikrofaseren

Durch das Schwellen der Gele im wässrigen Milieu der Wunde kommt es zu einer Freisetzung der bioaktiven Ionen aus den Nanopartikeln, welche auf der Oberfläche der Wundaufgabe immobilisiert sind. Die Wundheilung ist ein komplexer Prozess, der hunderte von verschiedenen enzymatischen Reaktionen erfordert. Die enzymatische Aktivität hängt dabei häufig von der Anwesenheit von Metallionen, wie z.B. von Zink, ab, so dass eine geeignete Supplementierung eine positive Stimulation des Wundheilungsverlaufs bewirken kann. Darüber hinaus besteht eine antibakterielle Wirkung, die ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die Heilung der komplexen, häufig infizierten Wunden hat.

In der ersten Projektphase beschäftigten wir uns dabei mit der Frage, ob die Komponenten der bioaktiven Wundaufgabe zytokompatibel mit den beiden häufigsten Zelltypen der Haut, den dermalen Fibroblasten und den Keratinocyten sind. Dabei wurden die Bestandteile einzeln und im Verbund getestet. Die Viabilität der Zellen wurde mit dem LIVE/DEAD Assay (Invitrogen) überprüft, außerdem wurde die Stoffwechselaktivität im CellTiterblue Assay bestimmt und eine mögliche LDH Freisetzung mit dem CytoTox-One Assay (beide Promega) ermittelt. Der Einfluss auf die Zellmigration wurde im Scratchassay untersucht und durch Aufsäen der Zellen auf Mikrofaseren und deren fluoreszenzmikroskopische Untersuchung nach einer Inkubationszeit von vier Tagen.

Aus Zinkoxid bestehende Nanopartikel wurden dafür durch Laserablation erzeugt. Das als biokompatibel bekannte Polycaprolacton

grundlegend die In situ-Konjugation von lasergenerierten Nanopartikeln mit Monomeren untersucht werden, die als reaktive Bausteine in hybride Nanogele polymerisiert werden können. Eine Untersuchung des Electrospinnens von Polycaprolacton in Anwesenheit poröser, nanopartikelgefüllter Nanogele soll dabei die Synthese von nanopartikel-beladenen Fasern mit Anwendung als Brandwundenabdeckung ermöglichen. Eine Material- und Prozessoptimierung soll anschließend eine kontrollierte Zinkionenfreisetzung in die Wunde und somit deren Heilung ermöglichen. Abschließend werden biologische Tests der nanofunktionalisierten Fasern mit In vivo- und Ex vivo-Methoden durchgeführt, um einen wundheilenden Effekt und die Biokompatibilität zu zeigen.

Da die Komponenten der Mikrogele bei höhere Konzentrationen cytotoxische Effekte auf humane Keratinocyten [Abbildung 2] und humane dermale Fibroblasten [Abbildung 3] zeigten, wurde die Zusammensetzung der Mikrogele zu einer höheren Cytoompatibilität adaptiert. In einem Migrationsassay, bei dem in ein Kollagen gel eingebettete

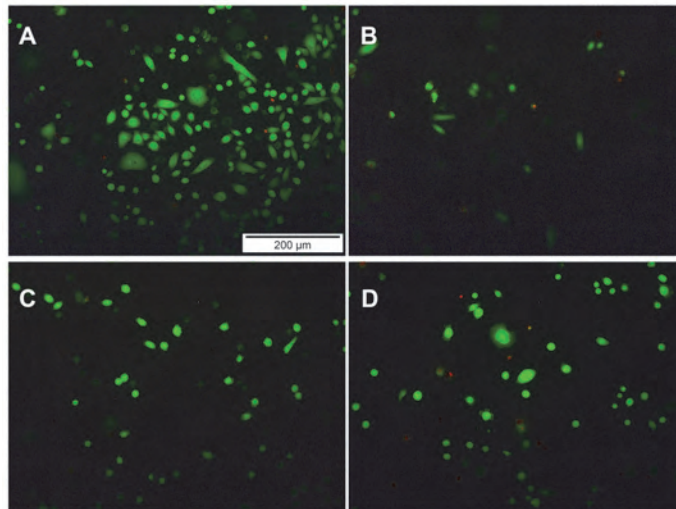


Abb. 2: LIVE/DEAD Assay mit humanen Keratinocyten. A unbehandelte Kontrollkultur, B Kultur nach Zusatz von 0,1% VCL, C Kultur nach Zusatz von 0,1% AAEM, Kultur nach Zusatz von 1% AAEM. Vitale Zellen fluoreszieren bei diesem Assay in grün, tote Zellen sind an den rot fluoreszierenden Zellkernen zu erkennen. Messbalken: 200µm

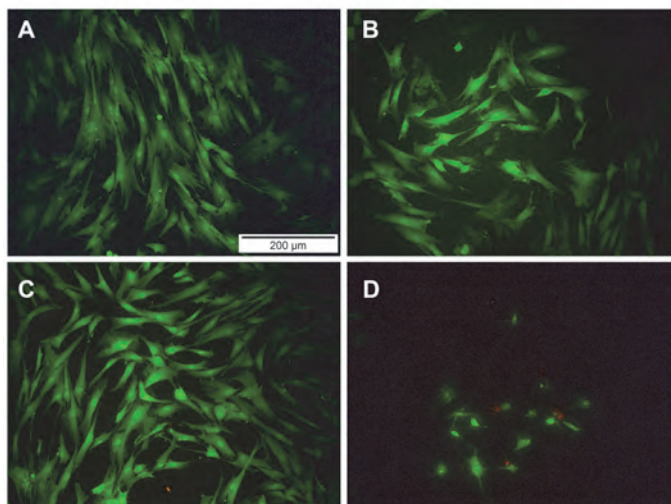


Abb. 3: LIVE/DEAD Assay mit humanen Fibroblasten. A unbehandelte Kontrollkultur, B Kultur nach Zusatz von 0,1% VCL, C Kultur nach Zusatz von 0,1% AAEM, Kultur nach Zusatz von 1% AAEM. Vitale Zellen fluoreszieren bei diesem Assay in grün, tote Zellen sind an den rot fluoreszierenden Zellkernen zu erkennen. Messbalken: 200µm

humane Fibroblasten auf eine Gewebe aus Mikrofasern gegeben wurden, konnte dann eine Migration der Zellen auf die Fasern demonstriert werden [Abbildung 4].

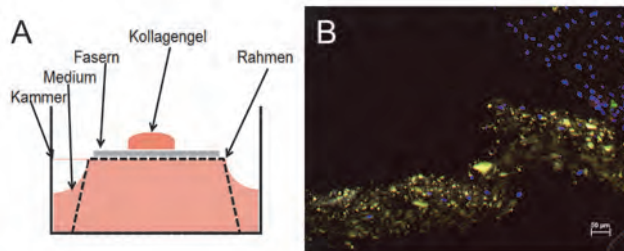


Abb. 4: Nachweis der Zellmigration auf Mikrofasern. A Schematischer Versuchsaufbau B Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme nach Anfärbung der Zellkerne mit DAPI (blau). Die Mikrofasern zeigen eine gelbe Eigenfluoreszenz. In der rechten oberen Bildecke ist das Kollagengel zu erkennen.

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.), Coger, Vincent (M.Sc.); Kooperationspartner: Pich, Andrij (Prof. Dr), DWI-Aachen Barcikowski, Stefan (Prof. Dr.), Universität Duisburg-Essen; Förderung: SPP-1327 der DFG

Weitere Forschungsprojekte

Biofabrication for NIFE Modul: Tissue Engineering

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Strauß, Sarah (Dr.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.), HTTG, Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr.), MKG; Förderung: Land Niedersachsen und Volkswagen-Stiftung

Translationale Anwendung von Spinnenseide in der peripheren Nervenrekonstruktion

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Radtke, Christine (PD Dr.), Bucan, Vensna (Dr.); Förderung: Fritz-Behrens Stiftung

Einrichtung einer Hautbank für kryokonservierte Haut

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Krezdorn, Nicco (Dr.), Bucan, Vesna (Dr.); Kooperationspartner: Börgel, Martin (Dr.), Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation mbH; Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Institut für Zelltherapeutika, MHH; Förderung: Fritz-Behrens Stiftung

Narbenbehandlung durch transdermale Lasertherapie

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Hiller, Michael (Dr.); Förderung: PANTEC Biosolutions

Zelltransplantation bei traumatischen Rückenmarkserkrankungen und Epilepsien im Hund

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tierärztliche Hochschule im Rahmen der FOR 1103; Förderung: DFG

Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells to enhance peripheral nerve regeneration

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Förderung: Plus 3 der Boehringer Ingelheim Stiftung

Alterations in the expression and localization of Nav 1.7 after injection of keratinocytes into transected nerve

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Neuroradiologie MHH; Förderung: MHH

Laserinduzierter Vorwärtstransfer (LIFT) von Biomaterialien zur Herstellung von Hautersatz für Verbrennungspatienten

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Vogt, Peter (Prof. Dr.), Michael, Stefanie (Dr.); Kooperationspartner:

Chichkov, Boris (Prof. Dr.), LZH, Steinhoff, Gustav (Prof. Dr.), Universität Rostock, Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie-Onkologie, MHH, Schambach, Axel (PD Dr. Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: MWK

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.); Förderung: DFG

Lymphangiogenic action of biological scaffolds in a minipig model for lymphedema

■ Projektleitung: Hadamitzky, Catarina, (Dr.); Kooperationspartner: Zaitseva, Tatiana (Dr.), Fibralign Inc., CA, USA; Förderung: United States Department of Defense

eLymph - European School of Lymphatic Diseases

■ Projektleitung: Hadamitzky, Catarina, (Dr.); Kooperationspartner: Derby Hospitals NHS Foundation Trust, Derby, UK, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK, Clinique Jouvenet, Paris, France, Hospital de la Santa Creu I San Pau, Barcelona, Spain, Scania University Hospital, Malmö, Sweden, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland, Seeklinik Zechlin, Zechlin, Germany, Földi Klinik, Hinterzarten, Germany, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisbon, Portugal, Federal Medical Association of Lower Saxony, Hannover, Germany; Förderung: Lifelong Learning Programme, Erasmus Multilateral Projects

Prospektive Multi-Center-Studie der DAM (Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie) zum perioperativen Antikoagulationsregime in der autologen mikrochirurgischen Brustrekonstruktion mittels mikrovaskulärem Abdominallappen

■ Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: Harder, Yves (PD Dr.), Plastische Chirurgie/TUM; Förderung: Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie (DAM)

Evaluation eines Konzeptes zur Antitumortherapie durch Expressionsblockade Apoptoseinhibitorischer Proteine durch RNA Interferenz

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Förderung: Arndt-Stiftung

Sensibilisierung resistenter Tumoren für „klassische“ Therapien durch Herunterregulierung apoptosehemmender Gene.

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Kooperationspartner: Hass, Ralf (Prof. Dr.), Gynäkologie/MHH; Förderung: MHH

Schwanzregeneration nach Totalamputation - Darstellung des Transcriptoms von Blastemzellen durch serielle Analyse der Genexpression

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Liebsch, Christina; Förderung: Jung Stiftung für Wissenschaft und Forschung

Schule und Forschung - Spinnenseide in der Medizin (Bionik)

■ Projektleitung: Liebsch, Christina, Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ökogarten, IGS Peine; Förderung: Robert Bosch Preis Schule trifft Wissenschaft

Spinnenseide als Wundverschluss

■ Projektleitung: Liebsch, Christina, Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (Prof. Dr.), Universität Wien, Waldmann, Karl-Heinz (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: TUI Stiftung

Hat der frühe Startzeitpunkt des Dangling Einfluss auf das Outcome freier Lappentransplantate zur unteren Extremität? Untersuchung mittels in situ Mikrodialyse im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Jokuszies, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: Klinische Pharmakologie, MHH; Förderung: MHH

Linking cytology with regenerative research and amphibian conservation

■ Projektleitung: Strauß, Sarah (Dr.); Förderung: Ziegler, Thomas (PD Dr.), Zooaquarium Köln, Seutnjens, Robert, Zoo-Aquarium Berlin; Vences, Miguel (Prof. Dr.), TU Braunschweig, Miller, Konstantin (Prof. Dr.), Humangenetik, MHH

Vergleichende Outcome-Analyse der Lappenplastiken am Unterschenkel

■ Projektleitung: Ipaktchi, Ramin (Dr.)

Genderforschung in der plastischen Chirurgie

■ Projektleitung: Reinke, Julia (Dr.); Kooperationspartner: Falk, Christine (Prof.Dr.); Melk, Anette (Prof. Dr.)

Passage- und mediumabhängige Veränderungen von Stammzeleigenschaften bei humanen ASCs

■ Projektleitung: Kuhbier, Jörn

Postoperative Komplikationen von freien Lappenplastiken in Abhängigkeit intraoperativer Parameter

■ Projektleitung: Sorg, Heiko (PD. Dr.); Vogt, Peter (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Altintas B, Altintas AA, Kraemer R, Sorg H, Vogt PM, Altintas MA. Acute effects of local cold therapy in superficial burns on pain, in vivo microcirculation, edema formation and histomorphology. *Burns* 2013;

Altintas MA, Vogt PM. Postbariatrische plastische Chirurgie. *Chirurg* 2013;84(6):527-540

Ebel C, Brandes G, Radtke C, Rohn K, Wewetzer K. Clonal in vitro analysis of neurotrophin receptor p75-immunofluorescent cells reveals phenotypic plasticity of primary rat olfactory ensheathing cells. *Neurochem Res* 2013;38(5):1078-1087

Ennker IC, Ennker J. Advantages and Pitfalls of Opcab Surgery. 2013;333-228

Ennker IC, Ennker J. Die Koronarchirurgie-aktueller Stand und Ausblick. *CHAZ* 2013;14(1):37-41

Ennker J, Bauer S, Ennker IC. Revascularization surgery as a treatment concept for heart failure. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2013;5(2):89-97

Föll DA, Jokuszies A, Radtke C, Vogt PM. Successful closure of persistent oro-cutaneous fistulas by injection of autologous adipose-derived stem cells: a case report. *GMS Ger Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;3:Doc05

Hennecke K, Redeker J, Kuhbier JW, Strauss S, Allmeling C, Kasper C, Reimers K, Vogt PM. Bundles of spider silk, braided into sutures, resist basic cyclic tests: potential use for flexor tendon repair. *PLoS One* 2013;8(4):e61100

Herold C, Gohritz A, Redeker J, Vogt PM. Die Transposition des Musculus biceps femoris zum Ersatz des Kniegelenkstrecker nach Resektion des Musculus quadriceps. *Oper Orthop Traumatol* 2013;25(4):381-387

Horch RE, Vogt PM, Schaller HE, Stark GB, Lehnhardt M, Kneser U, Giunta RE. Strategien zur Sicherung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Plastischen Chirurgie - Eine Standortbestimmung und Zukunftsaussichten. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2013;45(4):193-199

Jokuszies A, Neubert N, Herold C, Vogt PM. Early start of the dang-

ling procedure in lower extremity free flap reconstruction does not affect the clinical outcome. *J Reconstr Microsurg* 2013;29(1):27-32

Jokuszies A, Radtke C, Betzler C, Branski L, Krämer R, Vogt PM. Is tamoxifen associated with an increased risk for thromboembolic complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction? *Ger Med Sci* 2013;11:Doc05

Kabbani M, Rotter R, Busche M, Wuerfel W, Jokuszies A, Knobloch K, Vogt PM, Kraemer R. Impact of diabetes and peripheral arterial occlusive disease on the functional microcirculation at the plantar foot. *Plast Reconstr Surg Global Open* 2013;1(7):e48

Killat J, Reimers K, Choi CY, Jahn S, Vogt PM, Radtke C. Cultivation of keratinocytes and fibroblasts in a three-dimensional bovine collagen-elastin matrix (MatriDerm(R)) and application for full thickness wound coverage in vivo. *Int J Mol Sci* 2013;14(7):14460-14474

Knobloch K, Joest B, Krämer R, Vogt PM. Cellulite and focused extracorporeal shockwave therapy for non-invasive body contouring: a randomized trial. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2013;3(2):143-155

Kokemüller H, Jehn P, Spalthoff S, Essig H, Tavassol F, Schumann P, Andreae A, Nolte I, Jagodzinski M, Gellrich NC. En bloc prefabrication of vascularized bioartificial bone grafts in sheep and complete workflow for custom-made transplants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(2):163-172

Kram L, Grambow E, Mueller-Graf F, Sorg H, Vollmar B. The anti-thrombotic effect of hydrogen sulfide is partly mediated by an up-regulation of nitric oxide synthases. *Thromb Res* 2013;132(2):e112-7

Krüger M, Zinne N, Zhang R, Schneider JP, Heckmann A, Haverich A, Petersen C. Multidirectional thoracic wall stabilization: a new device on the scene. *Ann Thorac Surg* 2013;96(5):1846-1849

Liebsch C, Reimers K, Vogt PM. Tissue Engineering mit Spinnenseide in der plastischen Chirurgie. *VBIO* 2013;20:5-7

Liebsch C, Strauß S, Vogt PM, Reimers K. Axolotl (*Ambystoma mexicanum*) Haltungsbedingungen, Aufzucht sowie haltungsbedingte Erkrankungen. *Amphibia* 2013;12(1):5-8

Michael S, Sorg H, Peck CT, Koch L, Deiwick A, Chichkov B, Vogt PM, Reimers K. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS One* 2013;8(3):e57741

Mirastschijski U, Kerzel C, Schnabel R, Strauss S, Breuing KH. Complete horizontal skin cell resurfacing and delayed vertical cell infiltration into porcine reconstructive tissue matrix compared to bovine collagen matrix and human dermis. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(4):861-869

Mutig N, Geers-Knoerr C, Piep B, Pahuja A, Vogt PM, Brenner B, Niederbichler AD, Kraft T. Lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* directly affects cardiomyocyte contractility and calcium transients. *Mol Immunol* 2013;56(4):720-728

Radtke C, Kocsis JD, Reimers K, Allmeling C, Vogt PM. Sural nerve defects after nerve biopsy or nerve transfer as a sensory regeneration model for peripheral nerve conduit implantation. *Med Hypotheses* 2013;81(3):500-502

Reinke JM, Sorg H. Erkenntnisse, Grundlagen und Techniken zur Optimierung der Wundheilung - Relevanz für die ästhetische Chirurgie. *Face* 2013;7(4):29-33

Schäfer-Nolte F, Hennecke K, Reimers K, Schnabel R, Allmeling C, Vogt PM, Kubbier JW, Mirastschijski U. Biomechanics and Biocompatibility of Woven Spider Silk Meshes During Remodeling in a Rodent Fascia Replacement Model. *Ann Surg* 2014;259(4):781-792

Sorg H, Betzler C, Rennekampff HO, Vogt PM. Verbrennungen. *Hessisches Ärzteblatt* 2013;74(10):754-766

Sorg H, Knobloch K. Lokaltheraapeutische Maßnahmen bei Wundheilungsstörungen und Komplikationswunden: Möglichkeiten des Débridements. *Medizin & Praxis: Spezial* 2013;33(2):5-7

Strauss S, Neumeister A, Barcikowski S, Kracht D, Kubbier JW, Radtke C, Reimers K, Vogt PM. Adhesion, vitality and osteogenic differentiation capacity of adipose derived stem cells seeded on nitinol nanoparticle coatings. *PLoS One* 2013;8(1):e53309

Strauss S, Reimers K, Allmeling C, Kubbier JW, Radtke C, Schäfer-Nolte F, Wendt H, Vogt PM. Spider Silk - a Versatile Biomaterial for Tissue Engineering and Medical Applications. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4068

Strauss S, Ziegler T, Allmeling C, Reimers K, Frank-Klein N, Seuntjens R, Vogt PM. In vitro culture of skin cells from biopsies from the Critically Endangered Chinese giant salamander, *Andrias davidianus* (Blanchard, 1871) (Amphibia, Caudata, Cryptobranchidae). *Amphibian and Reptile Conservation* 2013;5(4):51-63 (e66)

Vogt PM. Wahrung ethischer und berufsrechtlicher Grundsätze in der Ästhetischen Chirurgie - Aufgabe der Selbstverwaltung oder staatlicher Kontrolle? *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2013;45(6):358-362

Weyand B, von Schroeder HP. Altered VEGF-A and receptor mRNA expression profiles, and identification of VEGF144 in foetal rat calvaria cells, in coculture with microvascular endothelial cells. *Cell Biol Int* 2013;37(7):713-724

Zack F, Raphael T, Kupfer J, Jokuszies A, Vogt PM, Büttner A, Püschel K, Schalke B, Todt M, Dettmeyer R. Vier Todesopfer nach einem Blitzunfall auf einem Golfplatz. *Rechtsmedizin* 2013;23(2):114-118

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Hartmann B, Lehnhardt M, Mailänder P, Menke H, Reichert B, Rennekampff HO, Sinnig M, Vogt PM. Erste Hilfe bei Brandverletzungen - eine Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV). *DIVI* 2013;4(2):50

Betzler CP, Sorg H, Altintas MA, Vogt PM. Primärversorgung von Sehnenverletzungen der Hand. *Chirurg* 2013;84(8):709-17; quiz 718-9

Herold C, Ueberreiter K, Busche MN, Vogt PM. Autologous fat transplantation: volumetric tools for estimation of volume survival. A systematic review. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37(2):380-387

Lehnhardt M, Mailänder P, Menke H, Reichert B, Rennekampff HO, Sinnig M, Vogt PM. Erste Hilfe bei Brandverletzungen. Eine Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2013;54(Jun):314-315

Liebsch C, Reimers K, Strauß S, Vogt PM, Mutschmann F. Amputation und Regeneration von Gliedmaßen beim Axolotl (*Ambystoma mexicanum*). *Kleintierpraxis* 2013;58(10):505-511

Steiert AE, Boyce M, Sorg H. Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies. *Med Devices (Auckl)* 2013;6:211-218

Buchbeiträge, Monografien

Allmeling C. Richtlinien für Erhaltungszuchten - *Ambystoma mexicanum*. In: Schultschik G Gefährdete Molch- und Salamanderarten: Richtlinien für Erhaltungszuchten. Frankfurt am Main: Chimaira, 2013. S. 7-15 (Mertensiella; 20d)

Allmeling C, Radtke C, Vogt PM. Technical and Biomedical Uses of Nature's Strongest Fiber - Spider Silk. In: Nentwig W Spider ecophysiology. Berlin [u.a.]: Springer, 2013. S. 475-490

Henseler H, Vogt P. Was gibt es Neues zu Brustimplantaten? In: Jähne J, Königsrainer A, Schröder W, Südkamp NP Was gibt es Neues in der Chirurgie?: Berichte zur chirurgischen Fort- und Weiterbildung; Jahresband 2013. Landsberg/Lech: Ecomed, 2013. S. 415-420

Israelowitz M, Weyand B, Rizvi S, Vogt PM von Schroeder HP. Development of a laminar flow bioreactor using computational fluid dynamics. In: Chyu MC Advances in Engineering for Surgery - from information-guided surgery to cell-based medicine. Lubbock, Texas: Texas Tech University, 2013. S. 343-364

Sorg H, Vogt PM. Plastic Surgery in Trauma. In: Oestern HJ, Trentz O, Uranus S General Trauma Care and Related Aspects: Trauma Surgery II: Basics (European Manual of Medicine). Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. S. 155-168

Sorg H, Wettstein R, Vogt PM, Harder Y. Effects of Erythropoietin in Skin Regeneration and Repair. In: Costa E, Reis F, Santos-Silva A. Erythropoietic stimulating agents. Sharjah: Bentham Science Publishers, 2013. S. 160-179 (Frontiers in Drug Discovery)

Herausgeberschaften

Weyand B, Dominici M, Hass R, Jacobs R, Kasper C. Mesenchymal stem cells basics and clinical application. Berlin; New York: Springer, 2013. VIII, 194 S.: Ill., graph. Darst. (Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology ; 129)

Abstracts

2013 wurden 96 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Krämer, Robert (PD Dr. med.): In-vivo Evaluation der funktionellen kapillären Mikrozirkulation in der plastischen Chirurgie.

Sorg, Heiko (PD Dr. med.): Re-Epithelisierung und Mikrozirkulation bei der Hautwundheilung.

Promotionen

Branski, Ludwik Krzysztof (Dr. med.): Transpulmonary thermodilution for hemodynamic measurements in severely burned children.

Michael, Stefanie (Dr. rer. nat.): Laser induced forward transfer of biomaterials to create a skin substitute for burn patients.

Schnoor, Jennifer (Dr. med. dent.): Curt Theodor Schimmelbusch (1860-1895): Leben, Werk und Wirkung eines vergessenen Wegbereiters der Asepsis, Anästhesie und Plastischen Chirurgie.

Strauß, Sarah (Dr. rer. nat.): Mikrofunktionalisierte FG-Implantate.

Utz, Philipp Michael (Dr. med.): Vergleich von humanen Fetttransplantaten, welche mit der Coleman-Technik und der Shippert-Methode gewonnen wurden.

Wendt, Hanna (Dr. med.): Artificial skin: culturing of different skin cell lines for generating an artificial skin substitute on cross-weaved spider silk fibres.

Stipendium

Hadamitzky, Catarina (Dr.): Habilitationsstipendium der Medizinischen Hochschule Hannover.

Wissenschaftspreise

Kuhbier, Jörn: Carl-Langenbuch-Preis der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie für den besten freien Vortrag beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie: „Spinnenseide für den Einsatz als Herniennetz- das ideale Biomaterial?“.

Michael, Stefanie (Dr.): Viktor-von-Bruns-Preis (DGfW-Forschungspreis) Auszeichnung der besten Arbeit aus den Bereichen Grundlagenforschung, Klinische Forschung oder Versorgungsforschung; Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung (DGfW), Bielefeld.

Radtke, Christine (Prof. Dr.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie „cNase expression in Olfactory Ensheathing Cells“.

Sorg, Heiko (PD Dr.): Vortragspreis der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin "Der Alkoholmarker Carbohydrat-defizientes Transferrin bei Schwerbrandverletzten". DAV-Tagung Mayrhofen, Österreich.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Vogt, Peter (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten: DFG, DGPRÄC und Stiftungen, Norddeutsche Schlichtungsstelle LÄK Niedersachsen, Wilhelm Sander Stiftung; Fachgutachter in Zeitschriften: Burns, IPRAS, GMS Medical, HaMiPla, GMSPRAS, Tissue Engineering, Herausgeber: Plastische Chirurgie, GMS - Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery Beirat: Der Chirurg, Unfallchirurg, HaMiPla Associate Editor: European Journal of Trauma and Emergency Surgery, Annals of Burns and Fire Diseases, Stem Cell Research and Therapy, Tissue engineering, Präsidenschaften: Academy Professor: International Confederation for Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (IPRAS), Präsident der European Burns Association, Präsident der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven, und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), DGCH Beirat, DGV, DGH Delegate, IPRAS, EURAPS, Fellow der American Association of Plastic Surgeons (ASPS), Vorsitz Stipendien Kommission, Mitglied: Ärztekammer, Niedersachsen - Ethik-Kommission Fachberater: Bundesärztekammer Ethik-Kommission, Medizinische Fakultäten Heidelberg, Bochum.

Radtke, Christine (Prof. Dr.): Fachgutachter in Zeitschriften: Brain Research, PLoS one, Neuroscience letters, Neuroscience; Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Berufsverband Dt. Chirurgen e.V. (BDC), Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie - (DAM), Plastic Surgery Research Council (PSRC), European Plastic Surgery Research Council (EPSRC), Society of Neuroscience (SfN), American Burn Society (ABA).

Reimers, Kerstin (Prof. Dr.): Fachgutachter in Zeitschriften: Advanced Functional Materials, African Journal of Microbiology Research, BMC Surgery, Cellular Physiology and Biochemistry, Cytotherapy, Differentiation, Macromolecular Biosciences, Technology in Cancer and Treatment, Tissue engineering.

Kuhbier, Jörn: Fachgutachter in Zeitschriften International Journal of Molecular Sciences Biomaterials.

Sorg, Heiko (PD Dr.): Tissue engineering, Journal of Clinical Monitoring and Computing, Journal of Surgery.

Strauß, Sarah (Dr.): Fachgutachter in Zeitschriften International Journal of Molecular Sciences.

Klinik für Orthopädie (Annastift)

■ Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen

Tel.: 0511/5354-340 • E-Mail: orthopaedie.dka@ddh-gruppe.de • www.diakoniekrankenhaus-annastift.de

- Keywords: Labor für Biomechanik und Biomaterialien, In-vitro-Gelenkkinematik, In-vivo-Gelenkkinematik, minimalinvasive Operationstechniken, innovative Implantate und Biomaterialien, SFB 599, bioresorbierbare und permanente Implantate, Histologisches Labor, Tierversuche, Zellbiologische Experimente, Experimentelle Orthopädie, interdisziplinär, Zentrum für klinische Forschung, angewandte klinische Forschung, Klinisches Studien-Management, Qualitätsmanagement, Röntgen-Stereogrammetrische Analyse (RSA), Osteodensitometrie, Orthopädische Bewegungsdiagnostik (OrthoGO), Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie CrossBIT

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Orthopädischen Klinik konzentrieren sich auf die In-vitro- und In-vivo-Gelenkkinematik, die Verbesserung und Weiterentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken sowie auf die Untersuchungen neuer Implantate und Biomaterialien. Die Orthopädische Klinik ist seit dem Jahr 2003 am Sonderforschungsbereich (SFB) 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ beteiligt. Dieser SFB wurde 2010 für vier weitere Jahre bewilligt. Neben dem SFB 599 konnten umfangreiche Mittel für Forschungsprojekte von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, von verschiedenen öffentlichen Stiftungen sowie Industrieförderungen akquiriert werden.

Die Forschungsabteilung der Orthopädie besteht aus dem Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) und dem Zentrum für klinische Forschung. Im LBB stehen Materialprüfmaschinen, ein Roboter mit serieller Kinematik, Gelenkkinematoren, biomechanische In-vivo-/In-vitro-Messsysteme, Präparationsmöglichkeiten sowie Softwareprogramme zur Simulation von In-vivo-Belastungen und zur Erstellung von Knochenmodellen aus CT-Daten zur Verfügung. Das histologische Labor verfügt über umfassende Ausstattungen zur Schnittherstellung/-bearbeitung sowie zur Dokumentation und Auswertung von Hart- und Weichgeweben. Tierversuche werden in Kooperation mit dem Institut für Tierversuchskunde der MHH sowie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt. Zellbiologische Experimente erfolgen in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig sowie dem Zentrum für Materialforschung und Küstenforschung des Helmholtz-Zentrums Geesthacht.

Die Experimentelle Orthopädie ist interdisziplinär aufgebaut und kooperiert mit der Leibniz Universität Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung sowie der Technischen Universität Braunschweig, der Technischen Universität Dortmund, dem HASYLAB Hamburg, der Harvard-Universität Boston/USA, der North Carolina State University, der University of Cincinnati, der University of Pittsburgh und den Universitäten Leiden und Delft in den Niederlanden.

Im Zentrum für klinische Forschung wird die angewandte klinische Forschung der Orthopädischen Klinik vor allem über klinische Studien realisiert. Diese werden vom Klinischen Studien-Management in Zusammenarbeit mit der Ärzteschaft, der Stabsstelle für Qualitätsmanagement in der klinischen Forschung der MHH und dem Hannover Clinical Trial Center durchgeführt. Die Aufgaben des Klinischen Studien-Managements beinhaltet die Betreuung und Unterstützung der Entwicklung, Planung, Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der klinischen Studien.

Zur Umsetzung der Forschungsziele, wie z.B. Weiterentwicklung der Qualitätsstandards bei der Endoprothesen-Migrationsforschung, stehen die Röntgen-Stereogrammetrische Analyse (RSA) und die Methode der Osteodensitometrie zur Verfügung. Das angegliederte Institut für Orthopädische Bewegungsdiagnostik (OrthoGO) dokumentiert messtechnisch klinische Ergebnisse der angewandten modernen Orthopädie und orthopädischen Chirurgie.

Die Orthopädische Klinik ist durch die Führung des Querschnittsbereiches Implantatimmunologie am Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie CrossBIT beteiligt.

Forschungsprojekte

In-vivo-Untersuchung einer neuen Magnesiumlegierung (MgYREZr) im Kaninchenmodell

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Magnesiumlegierungen als potentielle degradable Implantatmaterialien entwickelt. Diese Biomaterialien lösen sich kontinuierlich im Körper auf und es kann im Vergleich zu konventionellen verwendeten nicht-degradablen Implantaten aus Stahl oder Titan auf eine Operation zur Implantatentfernung verzichtet werden. Als mögliches Anwendungsgebiet von temporären Implantaten kommen zum Beispiel Schrauben zur Fixierung von Knochenfragmenten in Betracht. Neben der biomechanischen Prüfung bezüglich der erforderlichen mechanischen Belastbarkeit derartiger Implantate, ist eine Untersuchung der Bioverträglichkeit der Implantatmaterialien und deren Degradationsprodukte notwendig.

In der hier vorgestellten Studie wurde eine Frakturkompressionsschraube aus der neuen Magnesiumbasislegierung MgYREZr (MAGNEZIX®, Syntellix AG, Hannover) eingesetzt, welche als zusätzliche Legierungselemente Yttrium (Y), ein Gemisch aus Seltenen Erdmetallen (RE) und Zirkonium (Zr) enthält (Abbildung 1). Seltene Erdmetalle können vom Organismus problemlos ausgeschieden werden, stehen jedoch unter dem Verdacht, unerwünschte Effekte haben zu können. Aus diesem Grund ist die Untersuchung dieses neuen Implantatmaterials und deren Abbaustoffe in einer Tierversuchsstudie zur Prüfung auf biologische Unbedenklichkeit eine Grundvoraussetzung für eine spätere klinische Anwendung. Das selbstschneidende Kopfgewinde der Schraubenspitze wurde in den Femur von jeweils 15 Kaninchen implantiert und diese in 3 Gruppen mit jeweils 5 Tieren untergliedert. Die Untersuchungszeiträume der Gruppen betragen 1 Woche, 12 Wochen und 52 Wochen. Das Knochen-Implantat-Präparat wurde mittels μ CT untersucht und für die histologische Auswertung anschließend eingebettet.



Abb. 1: Bild der bioresorbierbaren Frakturkompressionsschraube aus der Magnesiumbasislegierung MgYREZr der Firma Syntellix AG, Hannover. Zur Prüfung der biologischen Unbedenklichkeit des neuen Implantatwerkstoffes wurde das selbstschneidende Kopfgewinde der Schraubenspitze in den Kaninchenfemur eingebracht.

Die Degradation von Magnesium und Magnesiumlegierung geht nicht nur mit der Bildung von Degradationsprodukten wie z.B. $Mg(OH)_2$ einher, sondern es entsteht auch Gas, welches durch Akkumulation im umliegenden Gewebe zur Ausbildung von Gaskavernen führen kann. Bei der Verlaufsbeobachtung der Tiere in dieser Studie konnten keine palpierbaren subkutanen Gasansammlungen festgestellt werden. Ergebnisse anderer Studien legen nahe, dass das freiwerdende Gas bei langsamer Degradation durch den Blutkreislauf abtransportiert werden kann. Die Analyse spezifischer Blutparameter zeigte keine signifikanten Abweichungen im Vergleich zum Referenzbereich. Untersucht wurden die Aktivität der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase), Nierenparameter (Kreatinin,

Harnstoff) und die Magnesiumkonzentration im Serum (Abbildung 2). Die Histopathologie von Gewebeproben der Leber, Milz, Lunge, Darm, Nieren und Pankreas zeigten keine spezifischen pathologischen Veränderungen.

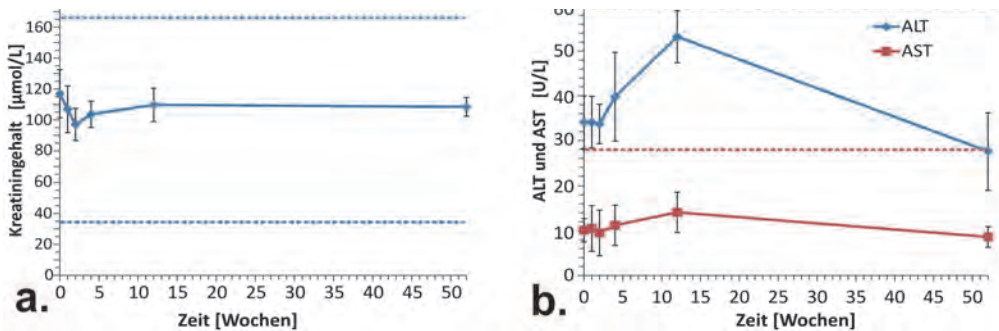


Abb. 2: Auszüge aus den Resultaten der biochemischen Blutanalyse nach verschiedenen Zeitpunkten: (a) Kreatininhalt, (b) Aktivität der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST). Die entsprechenden Grenzwerte sind mit einer gestrichelten Linie dargestellt. Die Punkte stellen die Mittelwerte mit Standardabweichung dar. Alle weiteren Ergebnisse können nachgelesen werden in WAIZY H. et al.: In vivo study of a biodegradable orthopedic screw (MgYREZr-alloy) in a rabbit model for up to 12 months. *J Biomater Appl.*, January 2014, 28: 667–675.

Die Auswertung der histologischen Proben erfolgte anhand eines semi-quantitativen Wertesystems hinsichtlich Knochenanlagerung und Entzündungsreaktion. Eine moderate Knochenanlagerung ohne die Bildung einer fibrotischen Kapsel konnte nach einer Implantationszeit von 52 Wochen festgestellt werden (Abbildung 3).

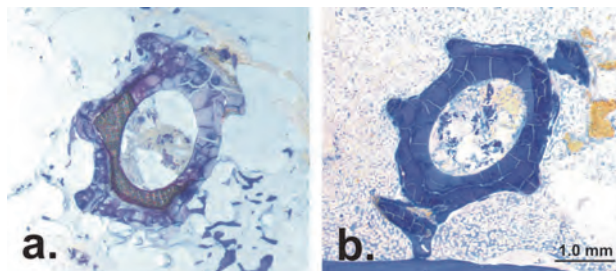


Abb. 3: Histologische Aufnahme des Implantates nach (a) 12 Wochen und (b) 52 Wochen Implantationszeit. Eine moderate Knochenanlagerung konnte nach 52 Wochen Implantationszeit beobachtet werden.

Der sukzessive Abbau des Implantates konnte in dieser Langzeitstudie dargestellt werden. Ein weiterer interessanter Aspekt dieser Studie ist, dass hier gezeigt werden konnte, dass am Ende der Langzeitstudie das Implantat in seiner spezifischen Geometrie noch vorhanden zu sein scheint. Anhand von EDX-Analysen des Implantatquerschnitts konnte nach 52 Wochen jedoch nur noch ein marginaler Magnesiumanteil nachgewiesen werden. Der hohe Kalzium- und Phosphatgehalt des Implantatrestes deutet auf Ab- und Umbauprozesse hin, welcher auch bei vergleichbaren Studien zur Untersuchung von degradablen Stents beobachtet wurde.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass diese Magnesiumlegierung, welche seltene Erdmetalle enthält, eine adäquate Gewebereaktion gezeigt hat.

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schavan, Robert, Syntellix AG, Hannover; Förderung: Wirtschaft

Weitere Forschungsprojekte

3D gait analysis for the ShapeMatch Cutting Guide Functional Outcomes Study

■ Projektleitung: Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Stryker; Förderung: Industrie

Beurteilung der Implantatverankerung und des SF 36 bei Hüft-Kurzschafthendoprothetik: Eine prospektive, klinische Studie

■ Projektleitung: Budde, Stefan (Dr. med.); Förderung: Industrie

Biomechanische Bedeutung der deltoidealen Faszie für die horizontale und vertikale Instabilität des Acromioclaviculargelenkes

■ Projektleitung: Wellmann, Matthias (PD Dr. med.); Förderung: AGA, Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie

Biomechanische Stabilität der augmentierten Naht des vorderen Kreuzbandes im Vergleich zur Kreuzbandplastik

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Chirurgisch-Traumatologisches Zentrum, Asklepios Klinik St. Georg; Förderung: Industrie

Biomechanische Testung von humanen Aortengewebe

■ Projektleitung: Welke, Bastian (Dipl.-Ing.); Kooperationspartner: HTTG, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Orth. Kl.-intern

Degradable Osteosynthese-Systeme

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Institut für Kontinuumsmechanik und Institut für Werkstoffkunde (IW) sowie Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen der Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R6)

Design, prozesssichere Herstellung und Einsatzverhalten lasttragender resorbierbarer Großfragment-schrauben aus Magnesium

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover, Syntellix AG Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP T3)

Die Behandlung des Hallux valgus mittels Halluxsan Orthese

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Förderung: Industrie

Effektivität rehabilitativer Therapieverfahren nach primärer Knie-TEP-Implantation - Eine prospektive, randomisierte Therapiestudie

■ Projektleitung: Flörkemeier, Thilo (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik Niedersachsen, Bad Nenndorf; Förderung: Erwin Röver Stiftung

Eine ganganalytische Betrachtung— Minimalinvasiver vs. Standardzugang in der Hüfttotalendoprothetik: Ein Vergleich des postoperativen Verlaufes und Rehabilitationsprozesses

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (Prof. Dr. med.); Förderung: Erwin Röver Stiftung

Eine systematische Literatur- und Meta-Analyse: Der Verlauf der femoralen periprothetischen Knochendichte nach Hüfttotalendoprothesen-Implantation

■ Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 599 - TP D6)

Einfluss der Patella-Pro-Orthese auf die Patellakinematik

■ Projektleitung: Becher, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Otto Bock HealthCare Deutschland GmbH; Förderung: Industrie

Einfluss des chirurgischen Zugangsweges bei Implantation von Kurzschaftprothesen auf die Knochendichte

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Einfluss propriozeptiver Einlagen auf die Wirbelsäulenstatik bei leichten idiopathischen Skoliosen

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Brandes & Diesing; Förderung: Industrie

Einfluss unterschiedlicher therapeutischer Ansätze zur Entlastung des medialen Kompartimentes bei unicompartimenteller Gonarthrose auf den patellofemorale Gelenkabschnitt — eine experimentelle biomechanische Studie an humanen Kniegelenken

■ Projektleitung: Becher, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Department Orthopädie und Traumatologie, Universitätsklinikum Freiburg; Förderung: Müller-Fahnenberg-Stiftung

ERC Proof of Concept

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Informationsverarbeitung (TNT), Leibniz Universität Hannover; Förderung: EU-ERC European Research Council 7th Framework Programme

Fibrinkleber Evicel in der Knieendoprothetik

■ Projektleitung: Budde, Stefan (Dr. med.); Kooperationspartner: Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Industrie

FreeReleaseGolf - Evaluierung des FreeRelease im Vergleich zu konventionellen Golfschuhen

■ Projektleitung: Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: United Golfers GmbH; Förderung: Industrie

Implantate mit variabler Steifigkeit

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, MHH, Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D10)

Implantatoberflächen

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D7)

Keramikimplantate

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D4)

Kryokonservierung Tissue engineerter Herzklappen

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO), Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Förderung: Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)

meb-GO; Messtechnik-basierte Gangbildoptimierung bei transfemorale Amputierten

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: IKMM, Fachgebiet Medizintechnik, TU Berlin; Institut für Energie und Automatisierungstechnik, Fachgebiet Regelungssysteme, TU Berlin; 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; Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP DR1)

Modellierung und Simulation der Kontaktmechanik im humanen Hüftgelenk - Teilprojekt 3: Parameteridentifikation des humanen Gelenknorpels und Bestimmung der dynamischen Lastrandbedingungen für die Kontaktmechanik im dysplastischen Hüftgelenk

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Baumechanik und Numerische Mechanik, Leibniz Universität Hannover; Institut für Mechanik (Bauwesen), Universität Stuttgart; Radiologische Klinik, Sektion für Experimentelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: DFG HU 873/4-1

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), Institut 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 (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Arthrosurface Inc, U.S.A; Förderung: Industrie

Multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von co.don chondrosphere in der Behandlung von Knorpeldefekten

■ Projektleitung: Becher, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Co.don AG; Förderung: Industrie

Non-inferiority clinical trial on the efficacy and safety of Chondroitin Sulfate and Glucosamine Hydrochloride in combination versus Celecoxib in patients with knee osteoarthritis

■ Projektleitung: Becher, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Bioibérica S.A.; Förderung: Industrie

Partial Knee Clinix

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Kooperationspartner: Medizinische Informatik, MHH; Förderung: Deutsche Arthroshilfe e.V.

Patientencompliance bei der Anwendung von Orthesen der unteren Extremität

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Technische Universität Berlin; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Patientenindividuelle Hüftprothesenpfannen

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D13)

PhysioLogicHip (PLH): Schablonenbasierte Implantation von Hüftendoprothesen-Komponenten

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Aesculap AG; Welfenlab - Institut für Mensch-Maschine-Kommunikation, Universität Hannover; Zentrum Radiologie, MHH; Institut für Informationsverarbeitung (TNT), Leibniz Universität Hannover; Förderung: Industrie

Prospektive DEXA-Studie nach Implantation der Metha-Kurzschafftprothese

■ Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen (iFUM), Leibniz Universität Hannover; Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D6)

Radiographic and clinical comparison of short stems and conventional stems in cementless total hip arthroplasty: a randomized multicenter study

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Orthopaedic Surgery, University Hospital

Dresden; Orthopaedic Surgery, University Hospital Ulm; Orthopaedic Surgery, Heidelberg University; Orthopaedic Surgery, St. Marien-KH Ludwigshafen; Coord. Center Clin. Studies (KKS), Dresden; Förderung: DFG

Rechnergestützte Auslegung, Fertigung und Implantation von patientenindividuellen Patellaimplantaten

■ Projektleitung: Becher, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde Hannover (IFW), Leibniz Universität Hannover; Gesellschaft zur Förderung angewandter Informatik e.V. (GFal), Berlin; Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen „Otto von Guericke“ e.V. (AiF)

Retrospektive Studie: 15-Jahres-Follow up nach VKB-Plastik

■ Projektleitung: Ettinger, Max (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Reverse TSA: Influence of glenosphere size and humeral cup on maximal rotation in retroversion

■ Projektleitung: Smith, Tomas (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

RSA-2D-Migration

■ Projektleitung: Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Institut für Informationsverarbeitung (TNT), Leibniz Universität Hannover; Förderung: Orth. Kl.-intern

RSA-Studie bei Wallis-Spacer

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Shape Match Kinematik

■ Projektleitung: Projektleiter: Calließ, Tilman (Dr. med.); Förderung: Industrie

Shape-Match-Multicenter-Studie

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Kooperationspartner: Exeter Knee Clinic, Exeter, United Kingdom; Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy; University Hospital of Modena, Modena, Italy; Förderung: Industrie

Vergleich der Diagnose nach Röntgen/MR-Arthrographie und Arthroskopie an der Hüfte

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (Prof. Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Totalendoprothesendesign

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D6)

VITAS-Studie (Multicenter-Studie)

■ Projektleitung: Flörkemeier, Thilo (Dr. med.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Essen; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Abedian R, Willbold E, Becher C, Hurschler C. In vitro electro-mechanical characterization of human knee articular cartilage of different degeneration levels: a comparison with ICRS and Mankin scores. *J Biomech* 2013;46(7):1328-1334

Almohallami A, Bougoucha A, Stukenborg-Colsman C, Lerch M, Nolte I, Behrens BA. Comparison between simulation results and DEXA investigation of the bone remodelling after implanting a cementless long stem hip prosthesis. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4075

Bartsch I, Willbold E, Rosenhahn B, Witte F. Non-invasive pH

determination adjacent to degradable biomaterials in vivo. *Acta Biomater* 2014;10(1):34-39

Besdo S, Krüger AK, Rössig C, Helmecke P, Waizy H, Wriggers P, Angrisani N, Reifenrath J. Finite Element Study of Degradable Intramedullary Nails out of Magnesium Alloy for Ovine Tibiae. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4073

Betancur Escobar S, Bougoucha A, Almohallami A, Niemeier H, Nolte I, Lucas K, Stukenborg-Colsman C, Lerch M, Behrens BA. Patient-Individual Hip Cups: Simulation-Based Design and Sheet Metal Forming Manufacturing. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4076

- Bobe K, Willbold E, Morgenthal I, Andersen O, Nellesen J, Tillmann W, Vogt C, Vano K, Witte F. Open porous Mg scaffolds show biocompatibility differences at long term. *Eur Cell Mater* 2013;26(Suppl. 5):50
- Bobe K, Willbold E, Morgenthal I, Andersen O, Studnitzky T, Nellesen J, Tillmann W, Vogt C, Vano K, Witte F. In vitro and in vivo evaluation of biodegradable, open-porous scaffolds made of sintered magnesium W4 short fibres. *Acta Biomater* 2013;9(10):8611-8623
- Bondarenko A, Angrisani N, Meyer-Lindenberg A, Seitz JM, Waizy H, Reifenrath J. Magnesium-based bone implants: Immunohistochemical analysis of peri-implant osteogenesis by evaluation of osteopontin and osteocalcin expression. *J Biomed Mater Res A* 2014;102(5):1449-1457
- Bracht K, Angrisani N, Seitz JM, Eifler R, Weizbauer A, Reifenrath J. Influence of different storage durations on the properties of degradable magnesium based implants. *Eur Cell Mater* 2013;26(Suppl. 5):17
- Brand S, Klotz J, Hassel T, Petri M, Ettinger M, Bach FW, Krettek C, Gösling T. Intraoperative screw fixation increases primary fixation stability in periprosthetic fractures of the femur-A biomechanical study. *Med Eng Phys* 2014;36(2):239-243
- Brand S, Klotz J, Hassel T, Petri M, Ettinger M, Krettek C, Goesling T, Bach FW. Different thermal conductivity in drilling of cemented compared with cementless hip prostheses in the treatment of periprosthetic fractures of the proximal femur-an experimental biomechanical analysis. *Int Orthop* 2013;37(10):1885-1889
- Brand S, Klotz J, Petri M, Ettinger M, Hassel T, Krettek C, Goesling T, Bach FW. Temperature control with internally applied cooling in solid material drilling: an experimental, biomechanical study. *Int Orthop* 2013;37(7):1355-1361
- Brand S, Otte D, Stübig T, Petri M, Ettinger M, Mueller CW, Krettek C, Haasper C, Probst C. Mechanisms of motor vehicle crashes related to burns-an analysis of the German In depth Accident Study (GIDAS) database. *Burns* 2013;39(8):1535-1540
- Bruns J, Ewerbeck V, Dominkus M, Windhager R, Hassenpflug J, Windhagen H, Hovy L, Loehr J, Krauspe R, Duerr HR. Pigmented villo-nodular synovitis and giant-cell tumor of tendon sheaths: a binational retrospective study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133(8):1047-1053
- Budde S. Hamstring-Grafts erhöhen das Infektionsrisiko. *Z Orthop Unfall* 2013;151(4):330
- Budde S. Knie- und Hüftendoprothetik - Einfluss verschiedener Komorbiditäten auf die Standzeit. *Z Orthop Unfall* 2013;151(1):9
- Calliess T. Knieendoprothetik-Kein erhöhtes Risiko bei kinematischem Alignment. *Z Orthop Unfall* 2013;151(2):131
- Calliess T, Schado S, Richter BI, Becher C, Ezechieli M, Ostermeier S. Quadriceps force during knee extension in different replacement scenarios with a modular partial prosthesis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2014;29(2):218-222
- Claassen L. Achillessehnenentendinopathie - Der Flexor-hallucis-longus-Transfer als Therapie. *Z Orthop Unfall* 2013;151(1):7
- Claassen L, Hawi N, Ettinger M, Stukenborg-Colsman C, Lioudakis E, Citak M. Computer-assisted navigation of a complex femoral shaft fracture: Instruction in three steps - A technical note. *Technol Health Care* 2013;21(6):631-639
- Correa TA, Richter BI, Turger A, Denkena B, Hurschler C. Ceramic-on-ceramic material pairings under simplified knee replacement conditions show increasing wear with increasing conformity. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4077
- Daentzer D, Floerkemeier T, Bartsch I, Masalha W, Welke B, Hurschler C, Kauth T, Kaltbeitzel D, Hopmann C, Kujat B, Kalla K. Preliminary results in anterior cervical discectomy and fusion with an experimental bioabsorbable cage - clinical and radiological findings in an ovine animal model. *Springerplus* 2013;2:418-1801-2-418
- Daniilidis K, Raschke MJ, Vogt B, Herbert M, Schliemann B, Günther N, Koesters C, Fuchs T. Comparison between conservative and surgical treatment of midshaft clavicle fractures: outcome of 151 cases. *Technol Health Care* 2013;21(2):143-147
- Daniilidis K, Stukenborg-Colsman CM, Ettinger M, Windhagen H. Huge sciatic neuroma presented 40 years after traumatic above knee amputation. *Technol Health Care* 2013;21(3):261-264
- Daniilidis K, Tibesku CO. A comparison of conventional and patient-specific instruments in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2014;38(3):503-508
- Daniilidis K, Tibesku CO. Frontal plane alignment after total knee arthroplasty using patient-specific instruments. *Int Orthop* 2013;37(1):45-50
- Daniilidis K, Vogt B, Raschke MJ. Symptomatic heterotopic ossification: seven years after patella fracture. *Musculoskelet Surg* 2013;97(2):169-171
- Donner S, Müller O, Witte F, Bartsch I, Willbold E, Ripken T, Heisterkamp A, Rosenhahn B, Krüger A. In situ optical coherence tomography of percutaneous implant-tissue interfaces in a murine model. *Biomed Tech (Berl)* 2013;58(4):359-367
- Ettinger M. Adhäsive Kapsulitis. Intraartikuläre Kortikosteroid-Injektion: Es kommt nicht auf die Dosis an. *Z Orthop Unfall* 2013;151(3):219
- Ettinger M, Büermann S, Calliess T, Omar M, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M, Petri M. Tibial Inlay Press-fit Fixation Versus Interference Screw in Posterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(4):e35
- Ettinger M, Dratzidis A, Hurschler C, Brand S, Calliess T, Krettek C, Jagodzinski M, Petri M. Biomechanical Properties of Suture Anchor Repair Compared With Transosseous Sutures in Patellar Tendon Ruptures: A Cadaveric Study. *Am J Sports Med* 2013;41(11):2540-2544

- Ettinger M, Ettinger P, Ezechieli M, Büermann S, Budde S, Calliess T, Petri M, Thorey F. CCD and offset after Nanos short stem in total hip arthroplasty. *Technol Health Care* 2013;21(2):149-155
- Ettinger M, Petri M, Haag KT, Brand S, Dratzidis A, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. Biomechanical properties of femoral posterior cruciate ligament fixations. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;DOI: 10.1007/s00167-013-2600-2
- Ezechieli M, Schäfer M, Becher C, Dratzidis A, Glaab R, Ryf C, Hurschler C, Ettinger M. Biomechanical comparison of different fixation techniques for reconstruction of tibial avulsion fractures of the anterior cruciate ligament. *Int Orthop* 2013;37(5):919-923
- Ezechieli M, Siebert CH, Ettinger M, Kieffer O, Weisskopf M, Miltner O. Muscle strength of the lumbar spine in different sports. *Technol Health Care* 2013;21(4):379-386
- Fang Z, Waizy H, Berger S, Stukenborg-Colsman C, Plaass C. Pyoderma Gangrenosum Following Orthopaedic Surgery: A Case Report and Literature Review. *JBJS Case Connector* 2013;3(3):e84-1-6
- Floerkemeier S, Staubli AE, Schroeter S, Goldhahn S, Lobenhoffer P. Does obesity and nicotine abuse influence the outcome and complication rate after open-wedge high tibial osteotomy? A retrospective evaluation of five hundred and thirty three patients. *Int Orthop* 2014;38(1):55-60
- Floerkemeier T, Gronewold J, Berner S, Olender G, Hurschler C, Windhagen H, von Lewinski G. The influence of resection height on proximal femoral strain patterns after Metha short stem hip arthroplasty: an experimental study on composite femora. *Int Orthop* 2013;37(3):369-377
- Guenther D, Oks A, Ettinger M, Liodakis E, Petri M, Krettek C, Jagodzinski M, Haasper C. Enhanced migration of human bone marrow stromal cells in modified collagen hydrogels. *Int Orthop* 2013;37(8):1605-1611
- Helmecke P, Ezechieli M, Becher C, Köhler J, Denkena B. Resorbable Interference Screws Made of Magnesium Based Alloy. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4074
- Hopmann C, Kaltbeitzel D, Kauth T, Daentzer D, Kalla K, Welke B, Kujat B. Resorbierbares Implantat für die Wirbelsäule. *Kunststoffe* 2013;2(2):61-63
- Jagodzinski M, Ettinger M, Liodakis E, Hawi N, Petri M, Krettek C. Spätzustände nach komplexer Bandverletzung am Kniegelenk. *Unfallchirurg* 2013;116(5):404-412
- Jagodzinski M, Liu C, Guenther D, Burssens A, Petri M, Abedian R, Willbold E, Krettek C, Haasper C, Witte F. Bone Marrow-Derived Cell Concentrates Have Limited Effects on Osteochondral Reconstructions in the Mini Pig. *Tissue Eng Part C Methods* 2014;20(3):215-226
- Kieke MD, Weizbauer A, Duda F, Badar M, Budde S, Flörkemeier T, Diekmann J, Prenzler N, Rahim MI, Müller PP, Hauser H, Behrens S, Dellinger P, Möhwald K, Lenarz T, Windhagen H, Behrens P. Evaluating a Novel Class of Biomaterials: Magnesium-Containing Layered Double Hydroxides. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4072
- Krämer M, Pfeifer R, Müller CW, Wesling V, Hurschler C. Stiffness Properties of a Shape-Changing Implant for Fracture Fixation: A Preliminary Study. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4078
- Krase A, Abedian R, Steck E, Hurschler C, Richter W. BMP activation and Wnt-signalling affect biochemistry and functional biomechanical properties of cartilage tissue engineering constructs. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22(2):284-292
- Kuhlmann J, Bartsch I, Willbold E, Schuchardt S, Holz O, Hort N, Hoche D, Heineman WR, Witte F. Fast escape of hydrogen from gas cavities around corroding magnesium implants. *Acta Biomater* 2013;9(10):8714-8721
- Lahner M, Hagen M, von Engelhardt LV, Daniilidis K. Elbow extension deficit: A rare case of an osteochondral lesion on the radial head. *Technol Health Care* 2013;21(6):619-624
- Lahner M, Jahnke NL, Zirke S, Teske W, Vetter G, von Schulze Pellengahr C, Daniilidis K, Hagen M, von Engelhardt LV. The deviation of the mechanical leg axis correlates with an increased hip alpha angle and could be a predictor of femoroacetabular impingement. *Int Orthop* 2014;38(1):19-25
- Lahner M, von Schulze Pellengahr C, Lichtinger TK, Vetter G, Pendorfer SH, Hagen M, Daniilidis K, von Engelhardt LV, Teske W. The role of arthroscopy in patients with persistent hip pain after total hip arthroplasty. *Technol Health Care* 2013;21(6):599-606
- Lahner M, von Schulze Pellengahr C, Teske W, Lichtinger TK, von Engelhardt LV, Daniilidis K, Lahner N. Refractory adhesive capsulitis under acitretin therapy. *Technol Health Care* 2013;21(3):265-269
- Lerch M, Weigel N, Windhagen H, Ettinger M, Thorey F, Kurtz A, Stukenborg-Colsman C, Bouguecha A. Finite element model of a novel short stemmed total hip arthroplasty implant developed from cross sectional CT scans. *Technol Health Care* 2013;21(5):493-500
- Lerch M, Windhagen H, Stukenborg-Colsman CM, Kurtz A, Behrens BA, Almohallami A, Bouguecha A. Numeric simulation of bone remodelling patterns after implantation of a cementless straight stem. *Int Orthop* 2013;37(12):2351-2356
- Lerch S, Kasperczyk A, Warnecke J, Berndt T, Rühmann O. Evaluation of Cam-type femoroacetabular impingement by ultrasound. *Int Orthop* 2013;37(5):783-788
- Lerch S, Keller S, Kirsch L, Berndt T, Rühmann O. Biomechanical analysis for primary stability of shoulder arthrodesis in different resection situations. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2013;28(6):618-625
- Petri M, Ettinger M, von Falck C, Hawi N, Jagodzinski M, Haasper C. Reconstruction of osteochondral defects by combined bone grafting and a bilayer collagen membrane as a sandwich technique. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(4):e36

- Petri M, Namazian A, Wilke F, Ettinger M, Stübig T, Brand S, Bengel F, Krettek C, Berding G, Jagodzinski M. Repair of segmental long-bone defects by stem cell concentrate augmented scaffolds: a clinical and positron emission tomography - computed tomography analysis. *Int Orthop* 2013;37(11):2231-2237
- Plaass C. Chronische Achillessehnenlasion. Minimalinvasive Behandlung mit autologem Semitendinosus-Graft. *Z Orthop Unfall* 2013;151(3):221
- Plaass C, Abuharbid G, Waizy H, Ochs M, Stukenborg-Colsman C, Schmiedl A. Anatomical variations of the flexor hallucis longus and flexor digitorum longus in the chiasma plantare. *Foot Ankle Int* 2013;34(11):1580-1587
- Reifenrath J, Angrisani N, Erdmann N, Lucas A, Waizy H, Seitz JM, Bondarenko A, Meyer-Lindenberg A. Degrading magnesium screws ZEK100: biomechanical testing, degradation analysis and soft-tissue biocompatibility in a rabbit model. *Biomed Mater* 2013;8(4):045012-6041/8/4/045012. Epub 2013 Jul 1
- Schäck LM, Noack S, Winkler R, Wissmann G, Behrens P, Wellmann M, Jagodzinski M, Krettek C, Hoffmann A. The Phosphate Source Influences Gene Expression and Quality of Mineralization during Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *PLoS One* 2013;8(6):e65943
- Schrader C, Seehaus F, Capelle HH, Windhagen A, Windhagen H, Krauss JK. Effects of Pedunculopontine Area and Pallidal DBS on Gait Ignition in Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 2013;6(6):856-859
- Schulze-Borges J, Agneskirchner JD, Bobrowitsch E, Patzer T, Struck M, Smith T, Wellmann M. Biomechanical comparison of open and arthroscopic Latarjet procedures. *Arthroscopy* 2013;29(4):630-637
- Schwarze M, Hurschler C, Seehaus F, Correa T, Welke B. Influence of transfemoral amputation length on resulting loads at the osseointegrated prosthesis fixation during walking and falling. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2014;29(3):272-276
- Schwarze M, Hurschler C, Seehaus F, Oehler S, Welke B. Loads on the prosthesis-socket interface of above-knee amputees during normal gait: validation of a multi-body simulation. *J Biomech* 2013;46(6):1201-1206
- Seehaus F, Emmerich J, Kaptein BL, Windhagen H, Hurschler C. Dependence of model-based RSA accuracy on higher and lower implant surface model quality. *Biomed Eng Online* 2013;12(1):32
- Smith T, Gettmann A, Wellmann M, Pastor F, Struck M. Humeral surface replacement for osteoarthritis. *Acta Orthop* 2013;84(5):468-472
- Thorey F, Budde S, Ezechieli M, Albrecht UV, Ettinger M. Feasibility of arthroscopic placement of autologous matrix-induced chondrogenesis grafts in the cadaver hip joint. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(3):e26
- Thorey F, Ezechieli M, Ettinger M, Albrecht UV, Budde S. Access to the hip joint from standard arthroscopic portals: a cadaveric study. *Arthroscopy* 2013;29(8):1297-1307
- Thorey F, Hoefler C, Abdi-Tabari N, Lerch M, Budde S, Windhagen H. Clinical results of the metha short hip stem: a perspective for younger patients? *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(4):e34
- Turger A, Köhler J, Denkena B, Correa TA, Becher C, Hurschler C. Manufacturing conditioned roughness and wear of biomedical oxide ceramics for all-ceramic knee implants. *Biomed Eng Online* 2013;12:84-925X-12-84
- Waizy H, Diekmann J, Weizbauer A, Reifenrath J, Bartsch I, Neubert V, Schavan R, Windhagen H. In vivo study of a biodegradable orthopedic screw (MgYREZr-alloy) in a rabbit model for up to 12 months. *J Biomater Appl* 2014;28(5):667-675
- Waizy H, Plaass C, Brandt M, Herold D, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H, Claassen L. Extraartikuläre Arthrorise nach Grice/Green vs. Kalkaneusverlängerungsosteotomie nach Evans: Retrospektiver Vergleich zur Therapie des neurogenen Pes planovalgus. *Orthopade* 2013;42(6):409-417
- Wehrhahn T, Ettinger M, Petri M, Lioudakis E, Hurschler C, Albrecht UV, Krettek C, Jagodzinski M. Implantatfreie tibiale Fixierung des hinteren Kreuzbandes. Entwicklung und biomechanische Testung. *Unfallchirurg* 2013;116(7):589-595
- Weizbauer A, Modrzejewski C, Behrens S, Klein H, Helmecke P, Seitz JM, Windhagen H, Möhwald K, Reifenrath J, Waizy H. Comparative in vitro study and biomechanical testing of two different magnesium alloys. *J Biomater Appl* 2013;DOI: 10.1177/0885328213506758
- Welke B, Hurschler C, Föllner M, Schwarze M, Calliess T. Stiffness and ultimate load of osseointegrated prosthesis fixations in the upper and lower extremity. *Biomed Eng Online* 2013;12:70-925X-12-70
- Welke B, Schwarze M, Hurschler C, Calliess T, Seehaus F. Multi-body simulation of various falling scenarios for determining resulting loads at the prosthesis interface of transfemoral amputees with osseointegrated fixation. *J Orthop Res* 2013;31(7):1123-1129
- Wellmann M, da Silva G, Lichtenberg S, Magosch P, Habermeyer P. Instabilitätsmuster bei Akromioklavikulargelenkverletzungen vom Typ Rockwood III: Bedeutung der horizontalen Instabilität. *Orthopade* 2013;42(4):271-277
- Wellmann M, Lichtenberg S, da Silva G, Magosch P, Habermeyer P. Results of arthroscopic partial repair of large retracted rotator cuff tears. *Arthroscopy* 2013;29(8):1275-1282
- Wellmann M, Struck M, Pastor MF, Gettmann A, Windhagen H, Smith T. Short and midterm results of reverse shoulder arthroplasty according to the preoperative etiology. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133(4):463-471
- Wilharm A, Hurschler Ch, Dermatas T, Bohnsack M. Use of Tekscan K-Scan Sensors for Retropatellar Pressure Measurement Avoiding Errors during Implantation and the Effects of Shear Forces on the Measurement Precision. *Biomed Res Int* 2013;2013:829171

Willbold E, Kalla K, Bartsch I, Bobe K, Brauneis M, Remennik S, Shechtman D, Nellesen J, Tillmann W, Vogt C, Witte F. Biocompatibility of rapidly solidified magnesium alloy RS66 as a temporary biodegradable metal. *Acta Biomater* 2013;9(10):8509-8517

Willbold E, Reebmann M, Jeffries R, Witte F. Electrochemical removal of metallic implants from Technovit 9100 New embedded hard and soft tissues prior to histological sectioning. *Histochem Cell Biol* 2013;140(5):585-593

Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, Diekmann J, Noll Y, Kreimeyer U, Schavan R, Stukenborg-Colsman C, Waizy H. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online* 2013;12:62-925X-12-62

Witte F, Bobe K, Meier M. MRI based perfusion measurements in bone after implantation of biodegradable magnesium rods. *Eur Cell Mater* 2013;26(Suppl. 5):53

Zhenhua F, Waizy H, Ming X, Wusheng K. Lateral malleolus hook plate for comminuted Weber A and B fractures: A retrospective study. *Indian J Orthop* 2013;47(4):364-369

Übersichtsarbeiten

Fang ZH, Waizy H. Current concepts in the treatment of gouty arthritis. *Orthop Surg* 2013;5(1):6-12

Hurschler C, Abedian R. Möglichkeiten der biomechanischen Charakterisierung von Knorpelgewebe: Eine Standortbestimmung. *Orthopade* 2013;42(4):232-241

Kluess D, Hurschler C, Voigt C, Hölzer A, Stoffel M. Einsatzgebiete der numerischen Simulation in der muskuloskelettalen Forschung und ihre Bedeutung für die Orthopädische Chirurgie. *Orthopade* 2013;42(4):220-231

Buchbeiträge, Monografien

Flörkemeier T, Windhagen H. Innovation in the Navigation of THA. In: Haaker R, Konermann W Computer and Template Assisted Orthopedic Surgery. Dordrecht: Springer, 2013. S. 113-120

Gossé F, Metz-Stavenhagen P. Formabweichungen und Fehlentwicklungen. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl.Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 570-591

Gossé F, Vahldiek M. Wirbelsäule - Formabweichungen, Fehlentwicklungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 208-216

Lerch M, Windhagen H. Endoprothetik Revision - besondere Herausforderung. In: Mittelmeier W, Josten C, Silbert HR, Niethard FU, Marzi I, Klüß D, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie Forschung in Orthopädie und Unfallchirurgie: Bestandsaufnahme und Ausblick; Weißbuch Forschung in Orthopädie und Unfallchirurgie. 1. Aufl.Aachen: Shaker, 2013. S. 154-155

Mutschler W, Wirth CJ. Die Bedeutung des Faches. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl.Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 36-38

Mutschler WE, Wirth CJ. Bedeutung des Faches. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 32-33

Stukenborg-Colsman C. Degenerative Erkrankungen. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl.Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 795-809

Stukenborg-Colsman C. Kniegelenk - Degenerative Erkrankungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 278-283

Windhagen H. Hüftgelenk und Oberschenkel - Degenerative Erkrankungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 254-259

Windhagen H. Hüftgelenk und Oberschenkel - Degenerative Erkrankungen. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl.Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 727-736

Windhagen H, Hurschler C. Grundsätze der Behandlung - Implantate und Biomaterialien. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 42-48

Wirth CJ. Altersorthopädie und -traumatologie. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 89-90

Wirth CJ. Becken - Formabweichungen, Fehlentwicklungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 233

Wirth CJ. Degenerative Erkrankungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 237-239

Wirth CJ. Degenerative Erkrankungen. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl.Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 654-656

Wirth CJ. Entzündliche Erkrankungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 233

Wirth CJ. Entzündliche Erkrankungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 245-247

Wirth CJ. Entzündliche Erkrankungen. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 633-634

Wirth CJ. Fehlbildungen. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 631-632

Wirth CJ. Formabweichungen und Fehlentwicklungen. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 632-633

Wirth CJ. Grundsätze der Diagnostik. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 33-38

Wirth CJ. Grundsätze der Diagnostik. In: Wirth C, Mutschler WE, Kohn D, Pohlemann T Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie. 3., voll. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013. S. 33-37

Wirth CJ. Hüftgelenk und Oberschenkel - Entzündliche Erkrankungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 245-247

Wirth CJ. Hüftgelenk und Oberschenkel - Fehlbildungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 240-242

Wirth CJ. Hüftgelenk und Oberschenkel - Formabweichungen, Fehlentwicklungen. In: Wirth CJ, Mutschler W, Kohn D, Pohlemann T Facharztprüfung Orthopädie und Unfallchirurgie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen. 2., überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 242-245

Abstracts

2013 wurden 79 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Becher, Christoph Maria (PD Dr. med.): Biomechanische Evaluation und erste klinische Ergebnisse einer neuen Oberflächenersatzprothese zur Behandlung von chondralen und osteochondralen Läsionen am medialen Femurkondylus.

Promotionen

Abdi-Tabari, Nima (Dr. med.): Radiologische Frühergebnisse der Metha-Kurzschafthüftendoprothese.

Abedian Dehaghani Reza (Dr. rer. biol. hum.): Electromechanical characterization of healthy and degenerated cartilage: towards a new in situ approach for quantitative evaluation of knee articular cartilage.

Diekmann, Julia (Dr. med. vet.): Einfluss der Korrosionsprodukte eines biodegradablen kanülierten Pins aus einer Magnesiumlegierung auf die Synovialis des Kniegelenks im Kaninchenmodell.

Donner, Annina (Dr. med.): Der sekundäre Patellarrückflächenersatz als Therapie des anterioren Kniebeschmerzes nach primärer Knieendoprothetik.

Fischer, Jens (Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Ing. M.Sc.): Entwicklung eines Verfahrens zur zeitaufgelösten in-vitro und in-vivo Korrosionsmessung von degradierbaren Implantatwerkstoffen mittels Mikro-Computertomographie mit Synchrotronstrahlung.

Goede, Fabian (Dr. med.): Untersuchungen zur Knorpelreparation in Gegenwart von degradablen Magnesiumimplantaten.

Hülsmann, Natalie (Dr. med. dent.): Warum versagen Knieendoprothesen heute?: ein aktuelles Bild aus 10 Jahren Knieendoprothetik am Kniegelenk.

Kalbe, Christoph (Dr. med.): Mittelfristige Ergebnisse nach Implantation einer lokalen Resurfacingprothese (HemiCAP) am femoralen Kondylus: eine multizentrische Studie.

Krakow, Nils (Dr. med.): Dynamische In-vitro-Messung von tibio-femoralem Druck sowie Entwicklung der Quadrizepszugkraft nach Implantation verschiedener Knieendoprothesen.

Schulze-Borges, Johanna (Dr. med.): Biomechanischer Vergleich der offenen und arthroskopischen Latarjet Prozedur.

Diplome

Linde, Matthias (Dipl. Ing. Maschinenbau): Entwicklung einer LabVIEW Applikation zur Erzeugung anatomischer Koordinatensysteme von Schulter- und Hüftgelenken mit einem optischen Navigationssystem.

Master

Badenhop Markus (M.Sc. Mechatronik): Entwicklung einer Anwendungs- und Auswertesoftware für ein Ultraschall-Messsystem zur 3D-Echtzeit-Bewegungsanalyse.

Stipendien

Claaßen, Leif (Dr. med.): Reisestipendium USA der Deutschen Assoziation für Fuß- und Sprunggelenk e.V. Philadelphia/Salt Lake City/Boise: Deutsche Assoziation für Fuß- und Sprunggelenk e.V. 2013.

Wissenschaftspreise

Schwarze, Michael (Dipl.-Ing.): 3. Posterpreis anlässlich der 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik (DGfB) in Neu-Ulm. Gewürdigt wurde die von der Erwin Röver Stiftung und Firma Aesculap AG Tuttlingen geförderte Studie „Does migration of short-stem hip prosthesis depend on method of access?: Preliminary results of a 2-year clinical trial using Roentgenstereometry“.

Schwarze, Michael (Dipl.-Ing.), Hirschler, Christof (PD Dr.-Ing.) et al.: Young-Investigator-Award der AO-Foundation verliehen wurde der 2. Preis für die Arbeit „Are stiffness and stability of plate osteosynthesis in proximal humeral fracture affected by the use of additional calcar screws?“ anlässlich der 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik (DGfB) Ulm.

Welke, Bastian (Dipl.-Ing.), Hurschler, Christof (Dr.-Ing.), Kalla, Katharina (Dr. vet.), Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.) et al.: 1. Posterpreis im Rahmen der 8. Jahrestagung 2013 der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik (DGFB) in Neu-Ulm. Gewürdigt wurde die Studie „Erste Ergebnisse eines bioresorbierbaren Cages als zervikalen Bandscheibenersatzes aus einer Tierstudie“ aus dem vom BMWi geförderten Projekt „Entwicklung eines wirkstofftragenden, resorbierbaren Platzhalters für die Halswirbelsäule des Menschen“.

Auszeichnung

Ezechieli, Marco (Dr. med.): Becher, Christoph (PD Dr. med.), Ettinger, Max (Dr. med.), Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.): Best-Paper-Award. Mannheim: GOTS.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.): Vizepräsident Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). Präsident Association for Orthopaedic Research (AFOR). Gutachter von Biomaterials, Clinical Orthopaedics and Related Research, Journal of Experimental Animal Science, Journal of Orthopaedic Research, Der Orthopäde. Editorial-Board-Mitglied von Opinion.

Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.): Gutachter von Journal of Biomechanics, Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Annals of Biomedical Engineering, Clinical Biomechanics, BMC Muskuloskeletale Disorders, Journal of Rheology, Journal of Orthopaedic Research. Designierter Präsident der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik. Vorstandsmitglied der Sektion Grundlagenforschung der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU). Koordinator des Clusters Biomechanische Prüfung von Tissue-Engineering Gewebe des Netzwerks Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET) der DGOU.

Becher, Christoph (PD Dr. med.): Gutachter von Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS), Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy (KSSTA), BMC Muskuloskeletale Disorders, Current Orthopaedic Practice, Cartilage, Journal of Orthopaedic Surgery and Research, International Journal of Sports Medicine. Editorial-Board-Mitglied von Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy (KSSTA). Advisory Board Mitglied von Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS).

Budde, Stefan (Dr. med.): Gutachter von Orthopaedic Review.

Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.): Editorial-Board-Mitglied von International Journal of Orthopedics and Rehabilitation. Gutachter von International Journal of General Medicine Osteoporose, Journal of Pediatric Surgery, Yonsei Medical Journal, The Open Orthopaedics Journal. Mitglied in der Wissenschafts- und Studienkommission der DWG (Deutsche Wirbelsäulengesellschaft). Ärztliche Leiterin bzw. ärztliche Fachlehrerin für die Weiterbildung in Manueller Therapie.

Ettinger, Max (Dr. med.): Gutachter von The Knee, American Journal of Sports Medicine, Experts on Drug Monitoring, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, Orthopedic Research and Reviews.

Flörkemeier, Thilo (Dr. med.): Gutachter von Journal International Orthopaedics, Annals of biomechanics, AOTS, BMC infections, BMC musculoskeletal disorders, International Journal of medical science, Journal of orthopaedic research, Journal International Orthopaedics, Stem cells - research and therapy

Herold, Dieter (Dr. med.): Mitglied der Kommission Qualitätssicherung Säuglingssonographie KV Niedersachsen. Prüfer Ärztekammer Niedersachsen Zusatzbezeichnung Kinderorthopädie.

Lewinski, von, Gabriela (Prof. Dr. med.): Gutachter von 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. Fachexpertin und Mitglied des Zertifikaterteilungsausschuss EndoCert zur Zertifizierung von Endoprothetikzentren.

Schwarze, Michael (Dipl.-Ing.): Gutachter von Journal of Applied Biomechanics und Journal of Foot and Ankle Research.

Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.): Koordinator: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET) - Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Smith, Tomas (Dr. med.): Ausgewiesener Ausbilder für Schulterendoprothetik des DePuy Institutes, AGA-Instruktor (AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie).

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).

Waizy, Hazibullah (Dr. med.): Gutachter von 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 von Journal of Orthopaedic Research, Journal of Arthroscopy and Related Research.

Martin, Stephan (Dr. med.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der ASBH (Arbeitsgemeinschaft Spina Bifida und Hydrocephalus).

Gossé, Frank (PD Dr. med.): Editorial-Board-Mitglied von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie, Zeitschrift für Sportmedizin. Gutachter von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie; European Spine Journal.

Schmolke, Stephan (PD Dr. med.): Gutachter von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie.

Witte, Frank (PD Dr. med.): Editorial-Board-Mitglied von Acta Biomaterialia, Journal of Materials Science and Engineering B, Journal of Bioengineering & Biomedical Science. Gutachter von 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. 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.

Klinik für Unfallchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek, FRACS

Tel.: 0511/532-2050 • E-Mail: Krettek.Christian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/unfallchirurgie.html

■ Keywords: Tissue Engineering, Computerassistierte Chirurgie, Robotik, Polytrauma, Schock, Sepsis

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, Wirbelsäulen-chirurgie, Becken- und Oberschenkelverletzungen, Tumorchirurgie und Rheuma- und Handchirurgie gekennzeichnet. Die Polytrauma-, Schock- und Sepsisforschung evaluiert sowohl in diversen Tiermodellen aber auch klinisch die Relevanz unterschiedlicher Parameter des Immunsystems und der genetischen Prädisposition für systemische Komplikationen nach Polytrauma und hämorrhagischem Schock. In etablierten Tiermodellen von Sepsis, hämorrhagischem Schock und Polytrauma werden Grundlagen der Pathophysiologie und der Bedeutung solch klinisch zu evaluierenden Faktoren des angeborenen Immunsystems erforscht. Ebenso werden Therapiestrategien erarbeitet und überprüft.

Die Arbeitsgruppe Computerassistierte Chirurgie und Robotik implementiert Verfahren zur verbesserten intra-operativen Bildgebung mit navigations- und robotikgestützten Verfahren in den chirurgischen Alltag und beschäftigt sich mit robotergesteuerten Frakturpositionen und erhöht damit die Präzision des Eingriffes. Standardeingriffe wie Operationen an der Wirbelsäule und am Becken, Osteotomien mit Achskorrekturen und Frakturversorgung langer Röhrenknochen und die Endoprothetik des Kniegelenkes werden routinemäßig navigiert durchgeführt.

Die Arbeitsgruppe Tissue Engineering beschäftigt sich mit dem Einsatz mesenchymaler Stammzellen zur Generierung von Matrices, die in der Überbrückung knöcherner Defekte und zur Rekonstruktion von Bändern und Sehnen herangezogen werden sollen. Die optimierten Konstrukte werden in vivo im Klein- und Großtiermodell getestet und 2007 bereits erstmalig beim Menschen für die Rekonstruktion der Femurkondylen verwendet.

Die Arbeitsgruppen Biomechanik, Sporttraumatologie, Wirbelsäulenverletzungen, Becken und Hüftverletzungen, Knochentumoren, und Rheuma- und Handchirurgie sowie Fußchirurgie widmen sich spezifischen klinischen und experimentellen Fragenstellungen 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

Einfluss mechanischer Stimulation auf die Chondrogenese in präfabrizierten osteochondralen Gelenkflächenkonstrukten

Weltweit gilt die Arthrose als die häufigste Gelenkerkrankung des erwachsenen Menschen.

Vor allem Knie-, Hüft- und Schultergelenke sowie die Finger- und Wirbelgelenke sind betroffen. In Deutschland werden jährlich ca. 175.000 Kniegelenke durch Totalendoprothesen (TEP) ersetzt (Quelle: Deutsches Ärzteblatt).

Die Zahlen der Totalendoprothesen nehmen dabei ständig zu. Trotz der guten funktionellen Ergebnisse der TEP sind einige Probleme derzeit noch ungelöst. Durch die eingeschränkte Standzeit sind oftmals mehrfache Prothesenwechsel

erforderlich - hierbei können knöcherne Defekte resultieren. Des Weiteren kann es zu septischen Komplikationen bei Infektion des Kunstgelenks kommen.

Einen Lösungsansatz bieten biologische Gelenkflächenrekonstruktionen. Obwohl Gelenkknorpelschäden seit den 1970er Jahren durch die in-vitro Vermehrung autologer Zellen (sog. autologe Chondrozytentransplantation, ACT) behandelt werden, konnten mehrere prospektiv-randomisierte Studien keine Überlegenheit der Therapie gegenüber den deutlich weniger aufwendigen Knochenmark stimulierenden Verfahren (Mikrofrakturierung) zeigen. Bei osteochondralen Defekten kann eine Transplantation autologer osteochondraler Zylinder erfolgen (Osteo Articular Transplantation System, OATS®, Fa. Arthrex, Karlsfeld).

Dieses Verfahren ist jedoch hinsichtlich der Entnahme begrenzt und hinterlässt Defekte, die unvollständig ausheilen. Die Integration des transplantierten Zylinders in das umliegende Gewebe ist oftmals unvollkommen. Zukünftig sind daher maßgefertigte, gut integrierbare osteochondrale Konstrukte wünschenswert, welche zudem aufgrund der starken Gelenkbeanspruchung ein hohes Maß an mechanischer Stabilität bieten sollten.

Vor diesem Hintergrund ist die Erzeugung osteochondraler Konstrukte in einem Bioreaktor erstrebenswert. Das Ziel dieser Forschungsarbeit ist deshalb, das Ausmaß der Zellbesiedelung sowie die Auswirkung einer mechanischen Stimulation auf osteochondrale Trägermatrices bei einer Kultivierung im Schafsbeckenkamm zu untersuchen. Es ist anzunehmen, dass die mechanische Stimulation einen positiven Effekt auf die morphologischen, biomechanischen und biochemischen Eigenschaften der Konstrukte hat.

Für den Versuch wurden 6 Schwarzkopfschafe mit einem mittleren Gewicht von ca. 77kg verwendet, um annähernd vergleichbare Bedingungen mit dem menschlichen Organismus zu schaffen.

Zu Beginn der Operationen wurde der Beckenkamm über eine kurze Schnittführung von Haut, Unterhaut und Periost freigelegt. Zudem wurde eine Muskeltasche präpariert. Nachfolgend erfolgte die Anpassung einer In-vivo Kulturkammer (siehe Abb. 1), welche die Stempel zur mechanischen Stimulation enthielt. Mittels OATS® wurden 3 Taschen für jeweils einen Zylinder aus dezellularisierter, boviner Spongiosa (Tutobone®, Tutogen Medical, Neunkirchen a. Br.) geschaffen (Abb. 2).

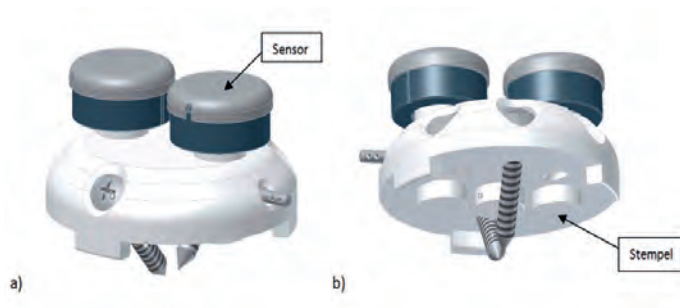


Abb. 1: Modellzeichnungen der In-vivo Kulturkammer

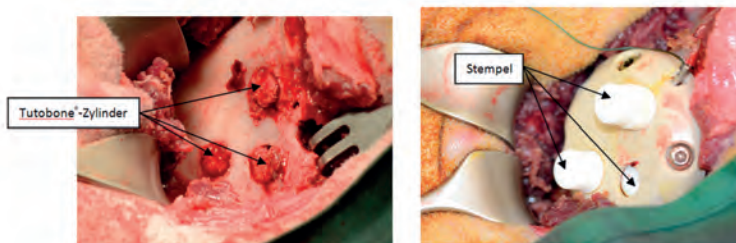


Abb. 2: c) Beckenkamm mit Tutobone®-Zylindern d) Fixierte Kulturkammer mit Stempeln

Die Zylinder wurden unter folgenden Wachstumsbedingungen kultiviert

Gruppe A erhielt eine geschützte mechanische Stimulation durch den Flüssigkeitsdruck der Kulturkammer ohne direkten Muskeldruck.

Gruppe B wurde während der kompletten Standzeit durch die Kraft des musculus gluteus maximus stimuliert. Die Kraftübertragung des Muskels erfolgte durch den in die Kultur-kammer eingebrachten Stempel. Auf den Stempel wurde ein Sensor aufgebracht, welcher stichprobenweise die Krafteinwirkung protokollierte.

Gruppe C bildete die Kontrollgruppe, bei der eine Kultivierung ohne mechanische Kompression erfolgte.

Nach Einsetzen der Zylinder in die Taschen wurde die Kulturkammer am Beckenkamm durch Verschraubung fixiert (Abb. 2). Die Wunde wurde anschließend schichtweise verschlossen und das Sensorkabel auf der Haut befestigt.

Während der Standzeit von insgesamt 6 Wochen wurden in der zweiten und vierten Woche Fluorochrome intravenös appliziert. Die Euthanasie erfolgte unter Barbituratnarkose. Anschließend wurden die osteochondralen Konstrukte entnommen und hinsichtlich makroskopischer, histologischer und mechanischer Aspekte analysiert - dazu wurden die Zylinder mechanisch halbiert.

Bei 2 Tieren kam es zu einem Infekt der Kulturkammer, der vermutlich durch die Eintrittspforte über das Sensorkabel bedingt war. Bereits makroskopisch (Abb. 3)

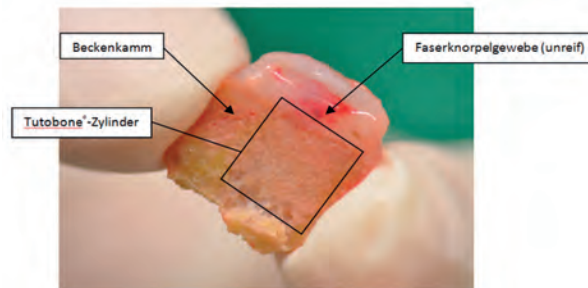


Abb. 3: Beckenkamm mit halbiertem Tutobone®-Zylinder

stellten sich Höhenunterschiede in der chondrogenen Phase dar, welche durch die histologischen Schnittbilder in ihrer Signifikanz bestätigt werden konnten - die Zylinder unter sofortiger Stimulation durch den M. gluteus maximus (Gruppe B) wiesen die geringste Höhenentwicklung auf. Weitere mikroskopische Untersuchungen der mit unterschiedlichen Färbetechniken aufbereiteten Schnittbilder zeigten in allen Gruppen die Ausbildung von unreifem Faserknorpelgewebe sowie eine deutliche osteochondrale Grenzzone (Abb 4).

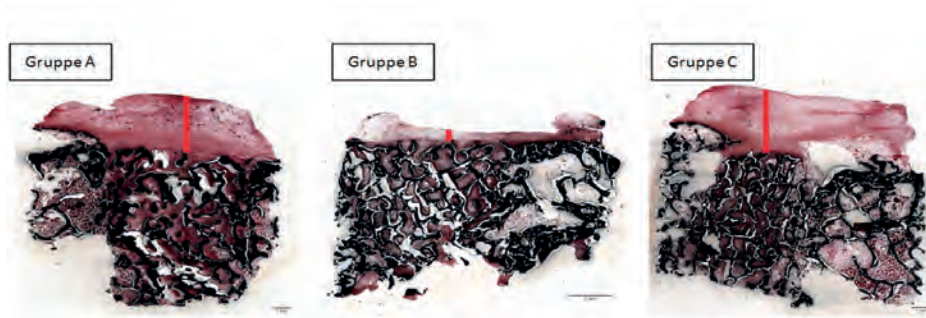


Abb. 4: Histologische Schnittbilder der Gruppen A, B und C: die rote Linie zeigt die Höhenentwicklung der chondrogenen Phase

Eine mechanische Beurteilung erfolgte mittels Indentationsverfahren. Dabei wurden zentrale als auch periphere Bereiche der Zylinder analysiert. In der vorläufigen Auswertung zeigte sich ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verbessertes Young's Modulus in der Gruppe A. Weitere derzeitige Untersuchungen zielen darauf ab, noch genauere Informationen über die Eigenschaften der chondrogenen Phase zu generieren, um diese optimal für weitere Forschungsansätze nutzen zu können.

Durch die o.g. Studie konnte (bisher) gezeigt werden, dass mittels einer In-vivo Kulturkammer ein poröses Scaffold innerhalb einer Kulturzeit von 6 Wochen in ein zellbesiedeltes, osteochondrales Konstrukt transformiert werden kann. Das Konstrukt erreicht bereits ca. 25% der mechanischen Eigenschaften von gesundem Knorpel. In weiterführenden Untersuchungen wollen wir die Wertigkeit der Methode überprüfen. Dazu soll im nächsten Schritt eine Transplantation eines wie o.g. kultivierten, präfabrizierten Gelenkflächenkonstruktes in einen Defekt am Kniegelenk eines Schafs erfolgen. Dieses soll weitere Aufschlüsse hinsichtlich der möglichen humanen Anwendung liefern.

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof Dr med); Kooperationspartner: Hurschler, Cristoph (PD Dr-Ing), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift Viering J (Dipl.-Ing.), Forschungswerkstätte der MHH; Förderung: Medimplant GmbH

Weitere Forschungsprojekte

Intraprothetische Schraubenverankerung bei Periprothetischer Femurfraktur

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr.med.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover, Dr. Hassel, Prof. Meier; Förderung: EKFS

Nachuntersuchung periprothetischer Femurfrakturen

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr.med.)

E-Bike Unfälle

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr.med.), Müller, Christian (Dr.med.); Kooperationspartner: Otte (Prof. Dipl.-Ing.), Unfallforschung; Förderung: BaSt

HWS Verletzungen

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr.med.), Müller, Christian (Dr.med.), Decker, Sebastian (Dr.med.); Kooperationspartner: Otte (Prof. Dipl.-Ing.), Unfallforschung

Unfallmuster von LKW Fahrern

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr.med.), Decker, Sebastian (Dr.med.); Kooperationspartner: Otte (Prof. Dipl.-Ing.), Unfallforschung

Unfalltechnische Analyse von Rückfahrunfällen

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr.med.), Decker, Sebastian (Dr.med.); Kooperationspartner: Otte (Prof. Dipl.-Ing.), Unfallforschung

Biomechanische und klinische Analyse von traumatischen Aortenverletzungen

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr.med.); Kooperationspartner: Otte (Prof. Dipl.-Ing.), Unfallforschung, Teebekken (Prof. Dr. med.), HTTG

Mittelgesichtfrakturen

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr.med.); Kooperationspartner: Stier, Rebecca, MKG

Quadriceps-Hamstrings Studie bei VKB Ruptur

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Horstmann Hauke, Sportsmedizin; Förderung: Wolf-Foundation

„In-vivo Kultivierung osteochondraler Konstrukte unter mechanischer Stimulation“

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hurschler, Cristoph (PD Dr.-Ing), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift; Förderung: DFG

Kultivierung von iPSC unter verschiedenen Kulturbedingungen

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. med.), HTTG; Förderung: DFG

Kultivierung von BMSC unter verschiedenen Kulturbedingungen

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. med.), HTTG; Förderung: DFG

Entwicklung und mechanische Charakterisierung einer implantatfreien Pull-press Fixierung

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Cristoph (PD Dr.-Ing.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift

Retrospektive Indikationsanalyse des Ganzkörper CT Scans von 717 Traumapatienten

■ Projektleitung: Panzica, Martin (Dr. med.), Liidakis, Emmanouil (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Radiologie

Navigated reduction of tibial plateau impression fractures using the kyphon exact balloon

■ Projektleitung: Panzica, Martin (Dr. med.), Citak, Musa (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Cristoph (PD Dr.-Ing), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift; Förderung: Medtronic

Arterienruptur bei Polytrauma

■ Projektleitung: Macke, Christian (Dr. med.), Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Einklemmung bei polytraumatisierten in der Luftrettung

■ Projektleitung: Macke, Christian (Dr. med.), Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Enhanced migration of human bone marrow stromal cells in modified collagen hydrogels

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (PD Dr. med.), Endoklinik; Förderung: Arthro Kinetics

Biometrisches Modell Kunstknorpel

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.)

Near-infrared spectroscopy correlates with established histological scores in a miniature pig model of cartilage regeneration

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (PD Dr. med.), Endoklinik; Förderung: AO Foundation

Evaluation of the different stages of overweight and obesity in hip and knee arthroplasty

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (PD Dr. med.), Endoklinik

Etablierung eines Schnelltestverfahrens vor Gelenkeingriffen bei unklarem Infektstatus

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (PD Dr. med.), Endoklinik; Förderung: Helios Kliniken GmbH

Total hip and knee Arthroplasty in patients with skeletal dysplasia

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (PD Dr. med.), Endoklinik

Nickelallergie in der modernen Endoprothetik

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (PD Dr. med.), Endoklinik

Comparison between open and closed wedge high tibial osteotomie on the outcome to total knee replacement

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (PD Dr. med.), Endoklinik

Evaluation der Wertigkeit periartikulärer Injektionen bei endoprothetischem Kniegelenkersatz

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (PD Dr. med.), Endoklinik

Biomechanische Effekte der HTO auf das OSG

■ Projektleitung: Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal, Ralph (Dr.) TU, Braunschweig; Förderung: Robert Mathys Institute

Effekte der Tibiarotation auf die Tibiofemorale Druckverteilung bei HTO

■ Projektleitung: Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal, Ralph (Dr.) TU, Braunschweig; Förderung: DFG

Langzeitergebnisse nach Arthrosen OSG

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.), Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Registerstudie Proximaler Humerus

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Wiebking, Ulrich (Dr. med.)

Einfluss inhalativene Nikotinkonsums auf die Perfusion des Peritendineums der Achillessehne

■ Projektleitung: Stübig, Timo (Dr. med.)

Möglichkeiten und Genauigkeit der intraoperativen 3D Bildgebung an der Wirbelsäule

■ Projektleitung: Stübig, Timo (Dr. med.)

Beobachtungsstudie Rotem Diagnostik bei Polytrauma

■ Projektleitung: Wilhelmi, Michaela (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

HERO - Reposition durch RF-Kyphoplastie

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.); Förderung: DFINE

RASPUTHINE- MC-Studie A3.1 Fx dorsal vs. dorsoventral

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Scholz, Matti (Dr. med.) BGU-Frankfurt, Sektion Wirbelsäule der DKOU

SFB 599 TP D10 steifigkeitsvariable Osteosynthesen

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Cristoph (PD Dr.-Ing), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift; Förderung: DFG

Wirbelsäulenverletzung im Straßenverkehr (Epidemiologie)

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Otte (Prof. Dipl.-Ing.), Unfallforschung; Förderung: BaSt

klinisches Outcome nach Lumbopelviner Stabilisierung

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.)

WIMEMACA - Outcome nach Mamma-CA-Metastase in WS

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.), Panzica, Martin (Dr. med.); Förderung: Claudia-v.Schilling-Stiftung

Korrelation Fx-Typ und Unfallmechanismus bei thorakolumbalen Fx

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Otte (Prof. Dipl.-Ing.), Unfallforschung

Heterotope in vivo-Kultivierung von Bandregeneraten mit biphasischem Aufbau und mechanischer Stimulation im Schafsmodell

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Cristoph (PD Dr-Ing), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift; Förderung: AGA

Vergleichende klinische Nachuntersuchung von Patienten mit Hüftprothesen nach Acetabulumfraktur und bei Coxarthrose

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.); Kooperationspartner: Hildebrand Frank (Prof. Dr. med.), Uniklinik Aachen

Einfluss einer Trauma-Hämorrhagie auf die Differenzierung von Osteoprogenitorzellen in einem murinen Trauma-Modell

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer nat.); Förderung: HiLF, MHH

Einfluss des 5 α -Reduktase-Inhibitors Finasterid auf die posttraumatische Immunantwort von Alveolar Makrophagen und Kupffer Zellen nach Trauma-Hämorrhagie in einem murinen Modell

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer nat.), Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Identifizierung spezifischer Gene, die durch Trauma-Hämorrhagie in den Kupffer Zellen von Mäusen hochreguliert werden

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer nat.)

Schonende, roboterassistierte Reponierung von Knochenfrakturen am Beispiel des proximalen Femurs und des Femurschaftes im Rattenmodell

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer nat.); Kooperationspartner: Sehmisch (PD Dr.), Göttingen

Untersuchung der Knochenheilung in Abhängigkeit der Repositionsart am Beispiel der Femurschaftfraktur im Rattenmodell

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer nat.); Kooperationspartner: Sehmisch (PD Dr.), Göttingen

Rapid diagnosis of septic arthritis using leukocyte esterase and glucose reagent strips

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.)

Biomechanical comparison of fixation techniques for MCL repair

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.)

Synovial C-reactive proteine in periprosthetic hip infection

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.)

Identifizierung von Biomarkern für die Diagnostik von periimplantären Infektionen - Teil 1: Das Transkriptom periimplantärer Gewebe

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Zahnärztliche Prothetik; Förderung: HiLF, MHH

Accuracy and clinical results after computer-assisted reduction of bilateral femoral shaft fractures

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.), Citak, Musa (Prof. Dr. med.)

Der Einfluss der Vakuumtherapie mit Installation von Kochsalzlösung auf die Wundheilung

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.); Förderung: KCI

Evaluation von beeinflussenden Faktoren auf die Rotationsstabilität des Kniegelenks - Navigierte Messung an menschlichen Kadavern mit Hilfe eines mechanischen Pivot-Shifters

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.), Citak, Musa (Prof. Dr. med.)

Vitalität von Knorpelzellen nach Entnahme von Knorpel-Knochen-Zylindern

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.)

Intraoperative Bestimmung der mechanischen Achse

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.)

Ergebnisse navigierter Femurmarknagelung

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.)

Entwicklung eines Scores für die Platzierung des Korakoids am Glenoid für den arthroskopischen Korakoidtransfer

■ Projektleitung: Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.), Meller, Rupert (PD Dr. med.)

Anatomie für den arthroskopischen Latarjet

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Meller, Rupert (PD Dr. med.)

Pull Out Testung bei winkelstabilen Implantaten

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Meller, Rupert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Cristoph (PD Dr.-Ing), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift

Mechanische Stabilität der Korakoidbefestigung beim Korakoidtransfer

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Meller, Rupert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Cristoph (PD Dr.-Ing), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift

Entwicklung einer arthroskopischen Nahttechnik zur Rotatorenmanschettenfixation

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Meller, Rupert (PD Dr. med.)

Auswertung kindlicher Femurfrakturen nach Marknagelung

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Citak, Musa (Prof. Dr. med.)

Einfluss der akzidentellen Hypothermie auf das neurologische Outcome bei polytraumatisierten Patienten mit schwerem SHT

■ Projektleitung: Winkelmann, Marcel (Dr. med.), Mommsen, Phillip (PD Dr. med.)

Einfluss der akzidentellen Hypothermie bei polytraumatisierten Patienten mit schwerem Thoraxtrauma

■ Projektleitung: Winkelmann, Marcel (Dr. med.), Mommsen, Phillip (PD Dr. med.)

Rolle des schweren SHT bei der Entwicklung von posttraumatischen Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen

■ Projektleitung: Winkelmann, Marcel (Dr. med.), Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Outcomeunterschiede bei Patienten mit schwerem Thoraxtrauma in Abhängigkeit vom BMI

■ Projektleitung: Winkelmann, Marcel (Dr. med.), Mommsen, Phillip (PD Dr. med.)

Posttraumatische Inflammationsreaktion - innovative Biomarker posttraumatischer Komplikationen - Analyse einer Serumdatenbank polytraumatisierter Patienten an einem Level I Traumazentrum

■ Projektleitung: Winkelmann, Marcel (Dr. med.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.), Zeckey, Christian (PD Dr. med.);
Förderung: HiLF, MHH

Originalpublikationen

- Andruszkow H, Dowrick AS, Frink M, Zeckey C, Krettek C, Hildebrand F, Edwards ER, Mommsen P. Surgical strategies in polytraumatized patients with femoral shaft fractures - comparing a German and an Australian level I trauma centre. *Injury* 2013;44(8):1068-1072
- Andruszkow H, Lefering R, Frink M, Mommsen P, Zeckey C, Rahe K, Krettek C, Hildebrand F. Survival benefit of helicopter emergency medical services compared to ground emergency medical services in traumatized patients. *Crit Care* 2013;17(3):R124
- Andruszkow H, Veh J, Mommsen P, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M. Impact of the body mass on complications and outcome in multiple trauma patients: what does the weight weigh? *Mediators Inflamm* 2013;2013:345702
- Brand S, Klotz J, Hassel T, Petri M, Ettinger M, Bach FW, Krettek C, Gössling T. Intraoperative screw fixation increases primary fixation stability in periprosthetic fractures of the femur-A biomechanical study. *Med Eng Phys* 2014;36(2):239-243
- Brand S, Klotz J, Hassel T, Petri M, Ettinger M, Krettek C, Goesling T, Bach FW. Different thermal conductivity in drilling of cemented compared with cementless hip prostheses in the treatment of periprosthetic fractures of the proximal femur-an experimental biomechanical analysis. *Int Orthop* 2013;37(10):1885-1889
- Brand S, Klotz J, Petri M, Ettinger M, Hassel T, Krettek C, Goesling T, Bach FW. Temperature control with internally applied cooling in solid material drilling: an experimental, biomechanical study. *Int Orthop* 2013;37(7):1355-1361
- Brand S, Otte D, Stübiger T, Petri M, Ettinger M, Mueller CW, Krettek C, Haasper C, Probst C. Mechanisms of motor vehicle crashes related to burns-an analysis of the German In depth Accident Study (GIDAS) database. *Burns* 2013;39(8):1535-1540
- Claassen L, Hawi N, Ettinger M, Stukenborg-Colsman C, Lioudakis E, Citak M. Computer-assisted navigation of a complex femoral shaft fracture: Instruction in three steps - A technical note. *Technol Health Care* 2013;21(6):631-639
- Decker S, Suero EM, Hawi N, Müller CW, Krettek C, Citak M. The physiological range of femoral antetorsion. *Skeletal Radiol* 2013;42(11):1501-1505
- Ettinger M, Büermann S, Calliess T, Omar M, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M, Petri M. Tibial Inlay Press-fit Fixation Versus Interference Screw in Posterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(4):e35
- Ettinger M, Dratzidis A, Hurschler C, Brand S, Calliess T, Krettek C, Jagodzinski M, Petri M. Biomechanical Properties of Suture Anchor Repair Compared With Transosseous Sutures in Patellar Tendon Ruptures: A Cadaveric Study. *Am J Sports Med* 2013;41(11):2540-2544
- Gaulke R. Verletzungen der oberen Extremitäten. Klavikularschaftfraktur. *Unfallchirurg* 2013;116(8):676-677
- Gaulke R. Verletzungen der oberen Extremitäten. Osteosyntheseverfahren am proximalen Humerus. *Unfallchirurg* 2013;116(2):100-101
- Gross G, Hoffmann A. Therapeutic strategies for tendon healing based on novel biomaterials, factors and cells. *Pathobiology* 2013;80(4):203-210
- Grote K, Petri M, Liu C, Jehn P, Spalthoff S, Kokemüller H, Luchtefeld M, Tschernig T, Krettek C, Haasper C, Jagodzinski M. Toll-like receptor 2/6-dependent stimulation of mesenchymal stem cells promotes angiogenesis by paracrine factors. *Eur Cell Mater* 2013;26:66-79
- Guenther D, Oks A, Ettinger M, Lioudakis E, Petri M, Krettek C, Jagodzinski M, Haasper C. Enhanced migration of human bone marrow stromal cells in modified collagen hydrogels. *Int Orthop* 2013;37(8):1605-1611
- Hawi N, Citak M, Lioudakis E, Petri M, Haasper C, Krettek C, Meller R. Kompartmentsyndrom nach paravasaler Applikation von Röntgenkontrastmittel. *Unfallchirurg* 2013;DOI: 10.1007/s00113-013-2393-2
- Hawi N, Suero EM, Lioudakis E, Decker S, Krettek C, Citak M. Intraoperative assessment of femoral antetorsion using ISO-C 3D: A cadaver study. *Injury* 2014;45(3):506-509
- Hildebrand F, Macke C. Das klinische Vorgehen bei Unterkühlung. *Tägliche Praxis* 2013;54(4):761-770
- Jagodzinski M, Ettinger M, Lioudakis E, Hawi N, Petri M, Krettek C. Spätzustände nach komplexer Bandverletzung am Kniegelenk. *Unfallchirurg* 2013;116(5):404-412
- Kohl S, Stutz C, Decker S, Ziebarth K, Slongo T, Ahmad SS, Kohlhof H, Eggli S, Zumstein M, Evangelopoulos DS. Mid-term results of transphyseal anterior cruciate ligament reconstruction in children and adolescents. *Knee* 2014;21(1):80-85
- Krämer S, Meyer H, O'Loughlin PF, Vaske B, Krettek C, Gaulke R. The incidence of ulnocarpal complaints after distal radial fracture in relation to the fracture of the ulnar styloid. *J Hand Surg Eur Vol* 2013;38(7):710-717

- Krettek C, Hawi N, Jagodzinski M. Intrakondyläre Segmentosteotomie: Korrektur intraartikulärer Fehlstellungen nach Tibiakopffraktur. *Unfallchirurg* 2013;116(5):413-426
- Krettek C, Hawi N, Wiebking U. Die konservative Behandlung der proximalen Oberarmfraktur. *OP-Journal* 2013;29(01):32-38
- Lu C, Saless N, Wang X, Sinha A, Decker S, Kazakia G, Hou H, Williams B, Swartz HM, Hunt TK, Miclau T, Marcucio RS. The role of oxygen during fracture healing. *Bone* 2013;52(1):220-229
- Macke C, Hildebrand F. Das klinische Vorgehen bei Unterkühlung. *Internist Prax* 2013;53(4):793-802
- Meyer H, Krämer S, O'Loughlin PF, Vaske B, Krettek C, Gaulke R. Union of the ulnar styloid fracture as a function of fracture morphology on conventional radiographs. *Skeletal Radiol* 2013;42(8):1135-1141
- Mohr J, Ruchholtz S, Hildebrand F, Flohe S, Frink M, Witte I, Weuster M, Frohlich M, van Griensven M, Keibl C, Mommsen P. Induced hypothermia does not impair coagulation system in a swine multiple trauma model. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(4):1014-1020
- Nessler J, Benardais K, Gudi V, Hoffmann A, Salinas Tejedor L, Janssen S, Prajeeth CK, Baumgärtner W, Kavelaars A, Heijnen CJ, van Velthoven C, Hansmann F, Skripuletz T, Stangel M. Effects of murine and human bone marrow-derived mesenchymal stem cells on cuprizone induced demyelination. *PLoS One* 2013;8(7):e69795
- Neunaber C, Oestern S, Andruszkow H, Zeckey C, Mommsen P, Kütter D, Stöfen M, Krettek C, Hildebrand F. Cytokine productive capacity of alveolar macrophages and Kupffer cells after femoral fracture and blunt chest trauma in a murine trauma model. *Immunol Lett* 2013;152(2):159-166
- Neunaber C, Yesilkaya P, Pütz C, Krettek C, Hildebrand F. Differentiation of osteoprogenitor cells is affected by trauma-haemorrhage. *Injury* 2013;44(10):1279-1284
- Omar M, Haas P, Ettinger M, Krettek C, Petri M. Simultaneous Bilateral Quadriceps Tendon Rupture following Long-Term Low-Dose Nasal Corticosteroid Application. *Case Rep Orthop* 2013;2013:657845
- Omar M, Hansmann F, Kreutzer R, Kreutzer M, Brandes G, Wewetzer K. Cell type- and isotype-specific expression and regulation of beta-tubulins in primary olfactory ensheathing cells and Schwann cells in vitro. *Neurochem Res* 2013;38(5):981-988
- Panzica M, Suero EM, Omar M, Bretin P, Krettek C, Citak M. Navigated reconstruction of Tibial head depression fractures by inflation osteoplasty. *Technol Health Care* 2013;DOI: 10.3233/THC-130765
- Petri M, Ettinger M, von Falck C, Hawi N, Jagodzinski M, Haasper C. Reconstruction of osteochondral defects by combined bone grafting and a bilayer collagen membrane as a sandwich technique. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(4):e36
- Petri M, Namazian A, Wilke F, Ettinger M, Stübig T, Brand S, Bengel F, Krettek C, Berding G, Jagodzinski M. Repair of segmental long-bone defects by stem cell concentrate augmented scaffolds: a clinical and positron emission tomography - computed tomography analysis. *Int Orthop* 2013;37(11):2231-2237
- Saran S, Tran DD, Klebba-Färber S, Moran-Losada P, Wiehlmann L, Koch A, Chopra H, Pabst O, Hoffmann A, Klopffleisch R, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex, contributes to processing of a subset of wingless/integrated (Wnt) target mRNAs and integrity of the gut epithelial barrier. *BMC Cell Biol* 2013;14(1):51
- Schäck LM, Noack S, Weist R, Jagodzinski M, Krettek C, Buettner M, Hoffmann A. Analysis of Surface Protein Expression in Human Bone Marrow Stromal Cells: New Aspects of Culture-Induced Changes, Inter-Donor Differences and Intracellular Expression. *Stem Cells Dev* 2013;22(24):3226-3235
- Schäck LM, Noack S, Winkler R, Wissmann G, Behrens P, Wellmann M, Jagodzinski M, Krettek C, Hoffmann A. The Phosphate Source Influences Gene Expression and Quality of Mineralization during Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *PLoS One* 2013;8(6):e65943
- Schneider AS, Schettler A, Markowski A, Luettig B, Momma M, Seipt C, Hadem J, Wilhelm M. Assessment of xylitol serum levels during the course of parenteral nutrition including xylitol in intensive care patients: A case control study. *Clin Nutr* 2013;DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.018
- Stübig T, Jähnisch T, Petri M, Hawi N, Zeckey C, Krettek C, Citak M, Meller R. Navigated versus conventional transfixation of AC joint injuries: feasibility and accuracy. *Comput Aided Surg* 2013;18(3-4):68-75
- Stübig T, Jähnisch T, Reichelt A, Krettek C, Citak M, Meller R. Navigated vs arthroscopic-guided drilling for reconstruction of acromioclavicular joint injuries: accuracy and feasibility. *Int J Med Robot* 2013;9(3):359-364
- Stübig T, Petri M, Zeckey C, Hawi N, Krettek C, Citak M, Meller R. 3D navigated implantation of the glenoid component in reversed shoulder arthroplasty. Feasibility and results in an anatomic study. *Int J Med Robot* 2013;9(4):480-485
- Stübig T, Suero E, Zeckey C, Min W, Janzen L, Citak M, Krettek C, Hüfner T, Gaulke R. Improvement in the workflow efficiency of treating non-emergency outpatients by using a WLAN-based real-time location system in a level I trauma center. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20(6):1132-1136
- Stübig T, Zeckey C, Min W, Janzen L, Citak M, Krettek C, Hüfner T, Gaulke R. Effects of a WLAN-based real time location system on outpatient contentment in a Level I trauma center. *Int J Med Inform* 2014;83(1):19-26
- Teng S, Liu C, Krettek C, Jagodzinski M. The Application of Induced Pluripotent Stem Cells for Bone Regeneration: Current Progress and Prospects. *Tissue Eng Part B Rev* 2013;DOI: 10.1089/ten.TEB.2013.0301

Übersichtsarbeiten

Bachmann S, Panzica M, Brunner U, Stueber V, Länger F, Kaltenborn A, Schrem H, Bektas H. Diagnostik und Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten. *Chirurg* 2013;84(7):566-571

Bachmann S, Schrem H, Mommsen P, Gaulke R, Klempnauer J, Bektas H, Krettek C, Zeckey C. Bauchwandzerreissung - Risiko Sicherheitsgurt? *Unfallchirurg* 2013;DOI: 10.1007/s00113-013-2493-z

Decker S, Weaver MJ. Deep venous thrombosis following different isolated lower extremity fractures: What is known about prevalences, locations, risk factors and prophylaxis? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2013;39(6):591-598

Teng S, Liu C, Krettek C, Jagodzinski M. The Application of Induced Pluripotent Stem Cells for Bone Regeneration: Current Progress and Prospects. *Tissue Eng Part B Rev* 2013;DOI: 10.1089/ten.TEB.2013.0301

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA, Flemming A, Lange C, Hildebrand F, Koppert W, Krettek C. Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall - das EVK-Konzept. In: Unger C, Mitschke T, Freudenberg D Krisenmanagement - Notfallplanung - Bevölkerungsschutz: Festschrift anlässlich 60 Jahre Ausbildung im Bevölkerungsschutz, dargebracht von Partnern, Freunden und Mitarbeitern des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Duncker & Humblot: Berlin, 2013. S. 519-666

Hoffmann A, Seiffart V, Laggies S, Gross G. Mesenchymal stem cells in entesis formation and repair. In: Wu J Stem Cell-Dependent Therapies. Berlin: De Gruyter, 2013. S. 83-100

Abstracts

2013 wurden 63 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Mommsen, Philipp (PD Dr. med.): Die Bedeutung des Interleukin-6 im Rahmen der posttraumatischen Entzündungsreaktion.

Promotionen

Berge, Marie Sophie zum (Dr. med. dent.): Einflussfaktoren auf die Positionierungsgenauigkeit von Pedikelschrauben.

Dreyer, Jan Hendrik (Dr. med.): Die intraoperative Distanzmessung mittels Kirschner-Drähte als effektive Methode beim Hüftgelenkersatz den Beinlängenausgleich zu erreichen.

Faulstich Jens Peter (Dr. med.): Roboterassistierte Frakturposition am Beispiel der Femurschaftfraktur.

Flötotto Luise (Dr. med.): Die quantitative Verteilung der Anteverision des Acetabulums in der Normalbevölkerung.

Haag Kim Tobias (Dr. med.): Biomechanische Untersuchung von drei verschiedenen Fixationstechniken zur Rekonstruktion des hinteren Kreuzbandes.

Herchenröder, Minettchen (Dr. rer. biol. hum.): Entwicklung eines „Medical Balancers“ zur Frühmobilisation von unfallchirurgischen

/ orthopädischen Patienten mit nichtbelastungsfähigen Extremitäten: Grundlagenversuche und Validierung mittels Pedographen.

Reichert, Sebastian (Dr. med.): Pathophysiologische Prozesse der Wundheilung unter V.A.C.- oder Epigard-Therapie.

Wehrhahn, Tatiana Patricia (Dr. med.): Entwicklung und biomechanische Testung von implantatfreien tibialen HKB Fixierungen.

Wissenschaftspreise

Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.): 3. Preis, Best Research Paper Award, Effects of stem cell seeding on histologic and mechanical properties of osteochondral reconstructions in the mini-pig AGA.

Petri, Maximilian (Dr. med.): 2. Preis, AGA Best Research Paper Award, Suture anchor repair yields better biomechanical properties than transosseous sutures in quadriceps tendon ruptures.

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.): Beiratsmitglied der DGORh Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie (DGH) Mitglied der Deutschen für Orthopädische Rheumatologie (DGORh) Mitglied Regionales Kooperatives Rheumazentrum Hannover Mitglied der Deutschen Assoziation für Fuß und Sprunggelenk (DAF) Mitglied im Deutschen Hochschulverband (DHV).

Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.): Leiter der AG Implantatfreie Kreuzbandrekonstruktion und biologische Optimierung Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied 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.

Brand, Stephan (Dr. med.): Mitglied DGU; DGOU; Leiter Unfallforschung; Mitglied und Schriftführer AG Prävention DGU, Mitglied Expertenkommission Verkehr DGU Mitglied AGA.

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. Associate Editor für BMC Research Notes.

Mommsen, Philipp (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Panzica, Martin (Dr. med.): Leiter interdisziplinäre Tumorkonferenz für Knochen- und Weichteiltumore, Leitung Sarkomzentrum Niedersachsen (SarkoNie), Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Bachmann, Sören (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Brunnemer, Ulf (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Citak, Musa (Prof Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Mitglied Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA), Mitglied Computer Assisted Surgery International (CAOS), Mitglied Computer Assisted Surgery USA, (CAOS-USA).

Decker, Sebastian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft und des Jungen Forums der DWG.

Günther, Daniel (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied der AG Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied 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.

Hoffmann Andrea (Prof. Dr. rer. nat.): Fachgutachter Alexander

von Humboldt-Stiftung

Horstmann Hauke: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie

Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Mitglied ASAMI Deutschland, Mitglied deutscher Hochschulverband, Reviewer: International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery.

Lüke, Ulrich: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Macke, Christian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Neunaber Claudia (Dr. rer. nat.): Mitglied in der Sektion Grundlagenforschung der DKOU.

Omar Mohamed (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.

Schmidem Ulrich (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Steimer, David (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Wiebking, Ulrich (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Mitglied AGA, Mitglied D.A.F Mitglied GFCC, Mitglied ASAMI Deutschland.

Winkelmann, Marcel (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Zeckey, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Sektionsmitglied: Notfall-, Intensiv- und Schwerverletztenversorgung der DGU.

Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk

Tel.: 0511-5847; E-Mail: kuczyk.markus@mh-hannover.de; www.mh-hannover.de/urologie.html

■ Keywords: Urologie, Urologische Onkologie, Prostatakarzinom, Harnblasenkarzinom, Nierenzellkarzinom

Forschungsprofil

Die Forschung der Abteilung Urologie deckt verschiedene Schwerpunkte der klinischen und experimentellen Urologie ab. In der Grundlagenforschung werden die nachfolgenden Themenbereiche bearbeitet:

Schwerpunkte der klinischen Forschung

Onkologie

■ Systemtherapie des metastasierenden bzw. hormonrefraktären Prostatakarzinoms, des Harnblasen- und Nierenzellkarzinoms

Bildgebende Verfahren in der Urologie

■ MRT gesteuerte Prostatastanzbiopsie

Schwerpunkte im Bereich Interdisziplinäre urologische Chirurgie und 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 Blausauslassobstruktion (BOO) und nach operativer Beseitigung der BOO

■ Untersuchung medikamentöser Behandlungsformen von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)

■ Einfluß von Botulinumtoxin auf das Zellwachstum von Prostatazellen

Schwerpunkte der experimentellen Forschung

Identifizierung von Biomarkern für die molekulare Diagnostik, Prognostik und Prädiktion:

■ Analyse epigenetischer Marker in Gewebe- und Urinproben zur Verbesserung der Tumordiagnostik

■ Erfassung von Genexpressionsprofilen auf Protein- und RNA-Ebene für Gewebeproben aus Prostata- und Nierenzellkarzinomen zur Identifizierung prognostischer Marker beider Tumorentitäten

- Messung von DNA-Methylierungsprofilen zur Vorhersage des Therapieansprechens bei Nierenzellkarzinompatienten

Tumorbiologische Untersuchungen

- Epigenetische Faktoren bei der Entstehung des Nierenzellkarzinoms
- Molekulare Charakterisierung von Onkozytomen

Physiologische Grundlagenforschung

- Sexualefunktion des Mannes und der Frau, Physiologie/Pharmakologie der Prostata, Harnblase und Urethra

Forschungsprojekte

Risiko-adaptierte Prostatakarzinomfrüherkennung durch eine „Basis“ - PSA Bestimmung bei jungen Männern (Risk-adapted prostate cancer (PCa) early detection study based on a “baseline” PSA value in young men - a prospective multicenter randomized trial, PROBASE)

Das Prostatakarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte Krebsart bei Männern mit etwa 60.000 neuen Fällen pro Jahr in Deutschland und stellt die dritthäufigste Todesursache bei Männern dar. Das zunehmende PSA Screening hat zu einem deutlichen Inzidenzanstieg und zu einem sog. Stadien-„shift“ hin zu früheren Stadien geführt.

Seit langem ist das PSA-Screening eine akzeptierte Strategie der Vorsorge. Neue Studien (ERSPC, Göteborg Kohorte der ERSPC-Studie, PLCO) stellen allerdings dieses Konzept infrage.

Im Jahr 2009 wurden die ersten Ergebnisse der europäischen Screeningstudie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) vorgestellt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren lag im Screeningarm das relative Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, bei 0.8 (95% Konfidenzintervall 0.65-0.98, $p=0.04$). Um jedoch einen prostatakarzinomassoziierten Todesfall zu verhindern, mussten 1410 Männer gescreent und 48 Männer therapiert werden. Dadurch war die relative Reduktion der Mortalität von 20% durch das Screening mit einer hohen Rate an Überdiagnose und Übertherapie verbunden. Nach Beobachtung der Patientenkohorte über weitere 2 Jahre konnte die Risikoreduktion, durch Bereinigung der Kohorte durch Ausschluss von Männern mit opportunistischem Screening auf 29% erhöht werden. Damit lag die „number needed to screen“ bei 1055 und die „number needed to treat“ bei 37.

Durch die Tatsache, dass wesentliche Faktoren (Screening-Bias, Statistik-Bias, kurze Beobachtungsperiode, prostatakarzinomassoziiertes Tod als primärer Endpunkt; zum Studienende nur wenige primäre Endpunkte) die Interpretation der Ergebnisse erschweren, kann, aufgrund der erheblichen Rate an Überdiagnose und Übertherapie, kein generelles PSA-Screening empfohlen werden. Andererseits erscheint eine generelle Ablehnung des PSA-Tests ebenfalls nicht sinnvoll, da diese zu einem Anstieg der Inzidenz fortgeschrittener, potentiell nicht kurativ behandelbarer Erkrankungen führen würde. Zusammenfassend besteht die übergeordnete Aufgabe darin, screening-assoziierte Überdiagnostik und -therapie zu reduzieren und sicher Hochrisikopatienten mit aggressiven Karzinomen zu identifizieren.

Das Ziel der PROBASE Studie ist die Evaluation des risikoadaptierten Screenings durch eine „Basis“-PSA Bestimmung, mit der Männer mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko identifiziert werden sollen. Die zugrundeliegende Hypothese dieses Forschungsprojekts nimmt an, dass bereits im Alter von 45 oder 50 durch eine einmalige PSA-Bestimmung eine Risikostratifizierung mit Identifikation des Hochrisikopatienten möglich ist.

Grundlage für diese Annahme sind Studien, die zeigen konnten, dass das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben signifikant reduziert ist, wenn der PSA-Wert im Alter von 44-50 Jahren unter 1.6 ng/ml liegt. Liegt der PSA-Wert unter dem Median der Altersgruppe (0.6 ng/ml), dann benötigen diese Männer lediglich zwei weitere PSA-Werte im Abstand von jeweils 5 Jahren, um mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, auszuschließen.

Somit ist die PROBASE Studie die erste prospektive Studie zur Prüfung der klinischen Bedeutung des „Basis“-PSA Werts mit dem Ziel anhand dieses Wertes Patienten unterschiedlicher Riskogruppen (hohes, mittleres und geringes Risiko) zu identifizieren. Basierend auf bekannten Studien wird angenommen, dass mehr als 90 Prozent der einzuschließenden Probanden der Gruppe mit dem geringsten Risiko angehören. Daher könnten vier PSA-Tests bis zum 60. Lebensjahr ausreichend sein, um die Entstehung eines Prostatakrebses im Alter von mehr als 60 Jahren hinreichend sicher auszuschließen.

Im Einzelnen erfolgt das risikoadaptierte Screening wie folgt: liegt bei den Probanden der PSA Wert unter 1.5 ng/ml erfolgen 5-jährige PSA-Kontrollen, liegt der PSA-Wert zwischen 1.5 ng/ml und 2.99 ng/ml erfolgen 2-jährige PSA-Kontrollen und liegt der PSA-Wert über 3 ng/ml wird den Probanden eine multiparametrischen Magnetresonanztomographie der Prostata mit konsekutiver Ultraschall-Fusionsbiopsie sowie konventioneller Sextantenbiopsie der Prostata empfohlen. Der primäre Endpunkt der PROBASE-Studie ist die kumulative Inzidenz eines metastasierten Prostatakarzinoms im Alter von 60 Jahren, 15 Jahre nach Einschluss in die Studie.

Ein weiterer bedeutender Aspekt wird durch diese Studie evaluiert: das Alter des Screeningsbeginns. Nach Einholung der Einverständniserklärung der Probanden werden die Männer dann in zwei Gruppen (sofortiges risikoadaptiertes Screening (Studienarm A) und verzögertes risikoadaptiertes Screening (Studienarm B)) randomisiert (Verhältnis 1:1). Die Probanden Studienarmes B werden zu Beginn der Studie lediglich registriert (Familienanamnese, Basisparameter, Blutentnahme), ohne dass ein PSA-Wert bestimmt wird. In der Folge werden sie jährlich angeschrieben und es wird ihnen im Rahmen der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung eine digito-rektale Untersuchung angeboten. Der erste PSA-Wert zur Risikostratifizierung wird dann im Alter von 50 Jahren bestimmt und dient dann der Einordnung in das risikoadaptierte Screening. Mit diesem Studiendesign soll der optimale Zeitpunkt zum Beginn des PSA-Screenings determiniert werden.

Die PROBASE-Studie ist eine multizentrische Studie, die in Universitätskliniken Düsseldorf, Heidelberg, Hannover und München durchgeführt wird. Im Rahmen eines Großantrages an die Deutsche Krebsgesellschaft konnten insgesamt für alle vier Studienzentren 4,74 Mio € eingeworben werden. In einen Zeitraum von 5 Jahren werden an diesen vier Studienzentren 50.000 Probanden im Alter von 45 Jahren rekrutiert werden (5 Jahreshkohorten bestehend aus 45-jährigen Männern über einen Zeitraum von 5 Jahren, d. h. 10.000 Männer pro Jahr, 2.500 Männer pro Zentrum und Jahr). Die geplante Gesamtstudienlaufzeit beträgt einschließlich Screening und Beobachtung der Probanden bis zum 60. Lebensjahr 20 Jahre (Auswertung und Datenanalyse am Ende der Studie ausgeschlossen).

Zusammenfassend werden mit der PROBASE-Studie folgende Ziele verfolgt:

1. Die Etablierung einer standardisierten, risikoadaptierten Früherkennung des Prostatakarzinoms.
2. Determinierung des optimalen Alters für den PSA-Screeningbeginn.
3. Prospektive Prüfung der klinischen Bedeutung eines „Basis“-PSA Werts und entsprechende Risikostratifizierung.
4. Prospektive Evaluation der multiparametrischen MRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms
5. Evaluation der MRT-Fusionsprostatastanzbiopsie im Vergleich zur konventionellen Stanzbiopsie.
6. Ökonomische Bewertung des risikoadaptierten Screenings.
7. Etablierung einer nationalen Prostatakarzinom-Biobank (Entnahme der Blut und Urin aller Probanden im Rahmen der Studienvisiten) für begleitende translationale Projekte.

Der Studienbeginn der PROBASE Studie ist an allen vier Studienzentren im Februar 2014.

■ Projektleitung: Imkamp, Florian Dr. (Studienzentrum Hannover); Kooperationspartner: Albers, Peter (Prof. Dr. med.), Studienleitung Düsseldorf, Hadaschik, Boris (PD Dr. med.), Studienzentrum Heidelberg, Gschwend, Jürgen (Prof. Dr. med.), Studienzentrum München; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Weitere Forschungsprojekte

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

Identifizierung epigenetischer Biomarker zur Prognose und Prädiktion des humanen Nierenzellkarzinoms

■ Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr. rer. nat.), Peters, Inga (Dr. med.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (PD Dr. med.), Hämatologie und Onkologie; Förderung: Forschungsstipendium der Tumorstiftung der MHH, Hoselmannstiftung, Wirtschaft

Identifizierung von Suszeptibilitätsloci für das Prostatakarzinom

■ Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr. rer. nat.) Imkamp, Florian (Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk, Thilo (Dr. rer. nat.) Frauenheilkunde; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

In vitro Untersuchung der Effekte von Botulinumtoxin Typ A auf die Apoptose von epithelialen und glattmuskularen Zellen der humanen Prostata

■ Projektleitung: Oelke, Matthias (PD Dr. med.) Ückert, Stefan (PD Dr. hum. biol.); Förderung: Forum Urodynamicum e.V.

Detrusor underactivity: development of an algorithm for detection, diagnosis and assessment

■ Projektleitung: Oelke, Matthias (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Effekte pflanzlicher Sekundärmetabolite auf stromale Zellen der Übergangszone der Prostata

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum. biol.); Förderung: Wirtschaft

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

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 (PD Dr. med.)

Effekte des Angiogenese-Inhibitors Sunitinib (SUTENT®) auf die männliche Erektionsfunktion: Eine klinische Pilotstudie

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum. biol.); Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

Originalpublikationen

Akhavan-Sigari R, Gaab MR, Rohde V, Brandis A, Tezval H, Abili M, von Eckardstein K, Ostertag H. Expression of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS), and Ki-M1P in skull base chordoma: a series of 145 tumors. *Neurosurg Rev* 2014;37(1):79-88

Al Ghazal A, Steffens S, Steinestel J, Lehmann R, Schnoeller TJ, Schulte-Hostede A, Wegener G, Jentzmik F, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. Elevated C-reactive protein values predict nodal metastasis in patients with penile cancer. *BMC Urol* 2013;13:53-2490-13-53

Arsov C, Becker N, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Herkommer K, Gschwend JE, Imkamp F, Kuczyk MA, Antoch G, Kristiansen

G, Siener R, Semjonow A, Hamdy FC, Lilja H, Vickers AJ, Schröder FH, Albers P. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASTE trial. *Eur Urol* 2013;64(6):873-875

Aweimer A, Stachon T, Tannapfel A, Köller M, Truss MC, Stachon A. Regulation of soluble VEGFR-2 secreted by microvascular endothelial cells derived from human BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(2):157-164

Aziz A, Gierth M, Fritsche HM, May M, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Merseburger A, Riedmiller H, Kocot A, Burger M. Oncological outcome of primary versus secondary muscle-invasive bladder cancer is comparable after radical cystectomy. *Urol Int* 2013;91(1):97-102

- Bannowsky A, Raileanu A, Ückert S, van Ahlen H. Rehabilitation der erektilen Funktion nach nervenschonender radikaler Prostatektomie: Therapiekonzepte in Deutschland. *Urologe A* 2013;52(12):1679-1683
- Bedke J, Chun FK, Merseburger AS, Scharpf M, Kasprzyk K, Schilling D, Sievert KD, Stenzl A, Kruck S. Reply: Inflammatory prognostic markers in clear cell renal cell carcinoma - preoperative C-reactive protein does not improve predictive accuracy. *BJU Int* 2013;111(3):E20-1
- Cosentino M, Breda A, Sanguedolce F, Landman J, Stolzenburg JU, Verze P, Rassweiler J, Van Poppel H, Klingler HC, Janetschek G, Celia A, Kim FJ, Thalmann G, Nagele U, Mogorovich A, Bolenz C, Knoll T, Porpiglia F, Alvarez-Maestro M, Francesca F, Deho F, Eggener S, Abbou C, Meng MV, Aron M, Laguna P, Mladenov D, D'Addessi A, Bove P, Schiavina R, De Cobelli O, Merseburger AS, Dalpiaz O, D'Ancona FC, Polascik TJ, Muschter R, Leppert TJ, Villavicencio H. The use of mannitol in partial and live donor nephrectomy: an international survey. *World J Urol* 2013;31(4):977-982
- Eggers H, Seidel C, Schrader AJ, Lehmann R, Wegener G, Kuczyk MA, Steffens S. Serum C-reactive protein: a prognostic factor in metastatic urothelial cancer of the bladder. *Med Oncol* 2013;30(4):705-013-0705-6. Epub 2013 Sep 5
- Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, De Nunzio C, Gratzke C, Kaplan SA, Marberger M, Montorsi F, Novara G, Oelke M, Porst H, Roehrborn C, Stief C, McVary KT. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2013;64(2):228-243
- Gebauer K, Peters I, Dubrowskaja N, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. Hsa-mir-124-3 CpG island methylation is associated with advanced tumours and disease recurrence of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108(1):131-138
- Giuliano F, Oelke M, Jungwirth A, Hatzimouratidis K, Watts S, Cox D, Viktrup L. Tadalafil once daily improves ejaculatory function, erectile function, and sexual satisfaction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results from a randomized, placebo- and tamsulosin-controlled, 12-week double-blind study. *J Sex Med* 2013;10(3):857-865
- Greco F, Autorino R, Rha KH, Derweesh I, Cindolo L, Richstone L, Herrmann TR, Liatsikos E, Sun Y, Fanizza C, Nagele U, Stolzenburg JU, Rais-Bahrami S, Liss MA, Schips L, Kassab A, Wang L, Kallidonis P, Wu Z, Young ST, Mohammed N, Haber GP, Springer C, Fornara P, Kaouk JH. Laparoendoscopic single-site partial nephrectomy: a multi-institutional outcome analysis. *Eur Urol* 2013;64(2):314-322
- Hatzinger M, Berberich H, Moll F, Schultheiss D. Höhepunkte aus der Geschichte der Onanie. *Urologe A* 2012;51(12):1741-1745
- Hupe MC, Merseburger AS, Lokeshwar VB, Eggers H, Rott H, Wegener G, Abbas M, Kuczyk MA, Herrmann TR. Age-an independent prognostic factor of clinical outcome in renal malignancies: results of a large study over two decades. *World J Urol* 2014;32(1):115-121
- Jutzi S, Imkamp F, Kuczyk MA, Walcher U, Nagele U, Herrmann TR. New ex vivo organ model for percutaneous renal surgery using a laparoendoscopic training box: the sandwich model. *World J Urol* 2013;DOI: 10.1007/s00345-013-1151-y
- Keck B, Merseburger AS, Stöhr R, Füssel S, Hoffmann MJ, Schmid S, Olbert P, Hartmann A, Nawroth R. Das Harnblasenkarzinom im Fokus: Update 2012 des Deutschen Forschungsverbundes Blasenkarzinom e. V. *Urologe A* 2013;52(3):373-377
- Kedia GT, Oelke M, Sohn M, Kuczyk MA, Ückert S. Pharmacologic characterization of human male urethral smooth muscle: an in vitro approach. *Urologe* 2013;82(6):1451.e13-1451.e19
- Köhler A, Eggers H, Kuczyk MA, Schrader AJ, Steffens S. Stellenwert des Serum-CRP-Wertes zur Einschätzung von Prognose und therapeutischem Ansprechen urologischer Malignome. *Aktuelle Urol* 2013;44(6):452-455
- Korneyev I, Ilyin D, Schultheiss D, Chapple C. The first oral mucosal graft urethroplasty was carried out in the 19th century: the pioneering experience of Kirill Sapezhko (1857-1928). *Eur Urol* 2012;62(4):624-627
- Kramer MW, Abbas M, Kabbani M, Imkamp F, Nagele U, Bach T, Jutzi S, von Klot C, Becker J, Merseburger AS, Kuczyk MA, Kreipe HH, Herrmann TR. Superiority of the EF-120-00-3F biopsy forceps in the histopathological evaluation of upper urinary tract specimens. *World J Urol* 2013;DOI: 10.1007/s00345-013-1221-1
- Kramer MW, Abbas M, Pertschy S, Becker JU, Kreipe HH, Kuczyk MA, Merseburger AS, Tezval H. Clear-cell variant urothelial carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Rare Tumors* 2012;4(4):e48
- Kramer MW, Heinisch A, Wegener G, Abbas M, von Klot C, Peters I, Tezval H, Herrmann TR, Kuczyk MA, Merseburger AS. C-reaktives Protein vor radikaler Zystektomie: Präoperative Bestimmung von CRP. *Urologe A* 2014;53(2):222-227
- Kruck S, Anastasiadis AG, Herrmann TR, Walcher U, Abdelhafez MF, Nicklas AP, Holzle L, Schilling D, Bedke J, Stenzl A, Nagele U. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: an alternative to retrograde intrarenal surgery and shockwave lithotripsy. *World J Urol* 2013;31(6):1555-1561
- Lippka Y, Patschan O, Todenhöfer T, Schwentner C, Gutzeit A, Merseburger AS, Horstmann M. Bladder cancer discussed on the internet: a systematic analysis of gender differences of initial posters on an online discussion board. *Springerplus* 2013;2:445-1801-2-445
- Melk A, Schildhorn C, Hömme M, Knoch M, Schmidt BM, Serth J, Scherer S, Döhler B, Opelz G. Association of single nucleotide polymorphisms on chromosome 9p21.3 with cardiovascular death in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95(7):928-932
- Meyer A, Wassermann J, Warszawski-Baumann A, Baumann R, Machtens S, Karstens JH, Christiansen H, Merseburger A, Kuczyk MA, von Klot C. Segmental dosimetry, toxicity and long-term outcome in patients with prostate cancer treated with permanent seed implants. *BJU Int* 2013;111(6):897-904

- Netsch C, Stoehrer M, Brüning M, Gabuev A, Bach T, Herrmann TR, Gross AJ. Safety and effectiveness of Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuV EP) in patients on anticoagulant therapy. *World J Urol* 2014;32(1):165-172
- Park SY, Rha KH, Autorino R, Derweesh I, Liastikos E, Tsai YC, Seo IY, Nagele U, Abdel-Karim AM, Herrmann T, Han DH, Rais-Bahrami S, Lee SW, Kim KS, Fornara P, Kallidonis P, Springer C, Elsalmy S, Chueh SC, Ho CH, Panumatrassamee K, Kopp R, Stolzenburg JU, Richstone L, Chung JH, Shin TY, Greco F, Kaouk JH. Laparoendoscopic single-site nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: outcomes of an international multi-institutional study of 101 patients. *BJU Int* 2013;112(5):610-615
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannesen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O, ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223
- Peters I, Hora M, Herrmann TR, von Klot C, Wegener G, Stransky P, Hes O, Kuczyk MA, Merseburger AS. Incidence of synchronous and metachronous adrenal metastases following tumor nephrectomy in renal cell cancer patients: a retrospective bi-center analysis. *Springerplus* 2013;2(1):293
- Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D, Viktrup L. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013;82(3):667-673
- Rahardjo HE, Ückert S, Taher A, Sonnenberg JE, Kauffels W, Rahardjo D, Kuczyk MA. Effects of endopeptidase inhibition on the contraction-relaxation response of isolated human vaginal tissue. *J Sex Med* 2013;10(4):951-959
- Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer HP, Schilling D. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol* 2012;30(2):213-218
- Schrader AJ, Seseke S, Keil C, Herrmann E, Goebell PJ, Weikert S, Steffens S, Bergmann L, Roigas J, Steiner T. Temsirolimus in Daily Use: Results of a Prospective Multicentre Noninterventional Study of Patients with Metastatic Kidney Cancer. *Eur Urol* 2013;DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.055
- Schultheiss D, Jardin A. René Küss (1913-2006) - a transplant pioneer in Paris. *Transplant Proc* 2013;45(3):1220-1223
- Seidel C, Busch J, Weikert S, Steffens S, Bokemeyer C, Grünwald V. Tumour shrinkage measured with first treatment evaluation under VEGF-targeted therapy as prognostic marker in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Br J Cancer* 2013;109(12):2998-3004
- Selinski S, Lehmann ML, Blaszkewicz M, Ovsiannikov D, Moormann O, Guballa C, Kress A, Truss MC, Gerullis H, Otto T, Barski D, Niegisch G, Albers P, Frees S, Brenner W, Thüroff JW, Angeli-Greaves M, Seidel T, Roth G, Volkert F, Ebbinghaus R, Prager HM, Bolt HM, Falkenstein M, Zimmermann A, Klein T, Reckwitz T, Roemer HC, Hartel M, Weistenhöfer W, Schöps W, Rizvi SA, Aslam M, Banfi G, Romics I, Ickstadt K, Hengstler JG, Golka K. Rs11892031[A] on chromosome 2q37 in an intronic region of the UGT1A locus is associated with urinary bladder cancer risk. *Arch Toxicol* 2012;86(9):1369-1378
- Steffens S, Al Ghazal A, Steinestel J, Lehmann R, Wegener G, Schnoeller TJ, Cronauer MV, Jentzmk F, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. High CRP values predict poor survival in patients with penile cancer. *BMC Cancer* 2013;13:223-2407-13-223
- Steffens S, Junker K, Roos FC, Janssen M, Becker F, Henn D, Wegener G, Siemer S, Hofmann R, Schrader M, Stöckle M, Thüroff JW, Hartmann A, Kuczyk MA, Schrader AJ, German Renal Tumor Network. Small renal cell carcinomas - How dangerous are they really? Results of a large multicenter study. *Eur J Cancer* 2014;50(4):739-745
- Stein B, Schrader AJ, Wegener G, Seidel C, Kuczyk MA, Steffens S. Preoperative serum C-reactive protein: a prognostic marker in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *BMC Cancer* 2013;13:101-2407-13-101
- Tezval H, Atschekzei F, Peters I, Waalkes S, Hennenlotter J, Stenzl A, Becker JU, Merseburger AS, Kuczyk MA, Serth J. Reduced mRNA expression level of corticotropin-releasing hormone-binding protein is associated with aggressive human kidney cancer. *BMC Cancer* 2013;13:199-2407-13-199
- Ubrig B, Truss MC. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen B. Sokeland zum 80. Geburtstag. *Urologe A* 2013;52(11):1594-1595
- Ückert S, Albrecht K, Kuczyk MA, Hedlund P, Oelke M. Phosphodiesterase type 1, calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide are involved in the control of human vaginal arterial vessels. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169(2):283-286
- Ückert S, Waldkirch ES, Merseburger AS, Kuczyk MA, Oelke M, Hedlund P. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) is co-localized with key proteins of the nitric oxide/cyclic GMP signaling in the human prostate. *World J Urol* 2013;31(3):609-614
- Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, Klaver M, Traudtner K, Oelke M. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol* 2013;64(3):398-407
- von Klot C, Herrmann TR, Wegener G, Kuczyk MA, Hupe MC, Akkoyun M, Peters I, Kramer MW, Merseburger AS. Age distribution for partial and radical nephrectomy: whose nephrons are being spared? *Adv Ther* 2013;30(10):924-932

Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, Michel MC, Oelke M, Darekar A, Bitoun CE, Weinstein D, Osterloh I. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(2):185-193

Wagg A, Khullar V, Michel MC, Oelke M, Darekar A, Bitoun CE. Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: Open-label extension of the SOFIA trial. *Neurourol Urodyn* 2014;33(1):106-114

Übersichtsarbeiten

Becher K, Oelke M, Grass-Kapanke B, Flohr J, Mueller EA, Papenkordt U, Schulte-Frei B, Steinwachs KC, Süß S, Wehling M. Improving the health care of geriatric patients: management of urinary incontinence: a position paper. *Z Gerontol Geriatr* 2013;46(5):456-464

Bschleipfer T, Bach T, Gratzke C, Madersbacher S, Oelke M. Intraprostatische Injektionstherapien beim benignen Prostata-syndrom. *Urologe A* 2013;52(3):354-358

Eggers H, Kuczyk MA, Schrader AJ, Steffens S. Der Einfluss von Adipositas auf urologische Tumorerkrankungen. *Urologe A* 2013;52(9):1270-1275

Gacci M, Salvi M, Sebastianelli A, Vignozzi L, Corona G, McVary KT, Kaplan SA, Maggi M, Carini M, Oelke M. The use of a single daily dose of tadalafil to treat signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Res Rep Urol* 2013;5:99-111

Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Vignozzi L, Corona G, McVary KT, Kaplan SA, Oelke M, Maggi M, Carini M. PDE5-Is for the Treatment of Concomitant ED and LUTS/BPH. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2013;8(2):150-159

Grünwald V, Merseburger AS. The progression free survival-plateau with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors - Is there more to come? *Eur J Cancer* 2013;49(11):2504-2511

Kälble T, Hofmann I, Thüroff JW, Stein R, Hautmann R, Riedmiller H, Vergho D, Hertle L, Wülfing C, Truss M, Roth S, von Rundstedt FC, Albers P, Gschwend J, Herkommer K, Humke U, Spahn M, Bader P, Steffens J, Harzmann R, Stief CG, Karl A, Müller SC, Waldner JM, Noldus J, Kleinschmidt K, Alken P, Kopper B, Fisch M, Lampel A, Stenzel A, Fichtner J, Flath B, Rübner H, Juenemann KP, Hautmann S, Knipper A, Leusmann D, Strohmaier W, Thon WF, Miller S, Weingärtner K, Schilling A, Piechota H, Becht JE, Schwaibold H, Bub P, Conrad S, Wenderoth U, Merkle W, Rösch W, Otto T, Ulshöfer B, Westenfelder M. Sekundärmalignome in Harnableitungen. *Urologe A* 2012;51(4):500, 502-6

Kedia GT, Ückert S, Assadi-Pour F, Kuczyk MA, Albrecht K. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. *Ther Adv Urol* 2013;5(1):35-41

Merseburger AS, Bellmunt J, Jenkins C, Parker C, Fitzpatrick JM, European Treatment Practices Group. Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* 2013;18(5):558-567

Merseburger AS, Herrmann TR, Shariat SF, Kyriazis I, Nagele U, Traxer O, Liatsikos EN. EAU guidelines on robotic and single-site surgery in urology. *Eur Urol* 2013;64(2):277-291

Nagele U, Anastasiadis AG, Stenzl A, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long-term oncological, functional, and quality of life results. *World J Urol* 2012;30(6):725-732

Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64(1):118-140

Oelke M, Khullar V, Wijkstra H. Review on ultrasound measurement of bladder or detrusor wall thickness in women: techniques, diagnostic utility, and use in clinical trials. *World J Urol* 2013;31(5):1093-1104

Prokofiev D, Kreutzer N, Kress A, Wissing F, Pfeifer H, Stolzenburg JU, Dietel A, Schwalenberg T, Do M, Truss MC. Der kleine Nierentumor. *Urologe A* 2012;51(10):1459-65; quiz 1466-8

Rahnama'i MS, Ückert S, Hohnen R, van Koevinge GA. The role of phosphodiesterases in bladder pathophysiology. *Nat Rev Urol* 2013;10(7):414-424

Reisenauer C, Muche-Borowski C, Anthuber C, Finas D, Fink T, Gabriel B, Hübner M, Lobodasch K, Naumann G, Peschers U, Petri E, Schwertner-Tiepelmann N, Soeder S, Steigerwald U, Strauss A, Tunn R, Viereck V, Aigmüller T, Kölle D, Kropshofer S, Tamussino K, Kuhn A, Höfner Prof Dr K, Kirschner-Hermanns R, Oelke M, Schultz-Lampel D, Klingler C, Henschler U, Köwing A, Junginger B. Interdisciplinary S2e Guideline for the Diagnosis and Treatment of Stress Urinary Incontinence in Women. *Geburtsh Frauenheilk* 2013;73(09):899-903

Reitz A, Seif C, Kirschner-Hermanns R, Hofner K, Goepel M. Urodynamische Funktionsdiagnostik des unteren Harntrakts. *Urologe A* 2013;52(2):265-74; quiz 275-6

Ückert S, Kuczyk MA, Oelke M. Phosphodiesterase inhibitors in clinical urology. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(3):323-332

Buchbeiträge, Monografien

Roehrborn CG, Andersson KE, Wei JT, Igawa Y, Lee KS, Cruz F, Oelke M. Male Lower Urinary Tract Symptoms: Medical Management and New Therapeutic Targets. In: Chapple C, Abrams P International Consultation on Male LUTS - Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Montreal: Société Internationale d'Urologie, 2013. S. 373-533

Abstracts

2013 wurden 7 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Herrmann, Thomas Reinhard William (PD Dr. med.): Development of novel surgical approaches in urological soft tissue surgery with Thulium: Yttrium-Alluminium-Garnet (Tm:YAG) laser support.

Promotionen

Eggers, Hendrik (Dr. med.): Identifizierung neuer Methylierungsmarker im humanen Nierenzellkarzinom: Hypermethylated in Cancer 1, GATA5, Calbindin 1.

Gunkel, Janne Carmen (Dr. med.): Identifizierung der CpG-Insel-Methylierung der Sarkosinhydrogenase (SARDH) als unabhängiger Prognosefaktor für das Rezidiv-freie Überleben von Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Köhler Astrid (Dr. med.): Die Rolle des C-reaktiven Proteins beim Nierenzellkarzinom.

Polat-Yürür, Hamiyet (Dr. med.): In vitro Untersuchungen zur Pharmakologie der glatten Muskulatur der humanen Prostata: die Bedeutung von Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren und der Produktion der zyklischen Nucleosidmonophosphate cAMP und cGMP.

Rott, Hendrik (Dr. med.): Haben Männer mit Nierenzellkarzinom (NZK) eine schlechtere Prognose als Frauen?

Schimansky, Inga M (Dr. med.): Subtypspezifische DNA-Methylierung von CDH3 (P-Cadherin) in humanen Nierenzellkarzinomen.

Stipendien

Steffens, Sandra (PD Dr. med.): Ferdinand Eisenberger-Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

Auszeichnungen

Merseburger, Axel (Prof. Dr. med.): Best Paper published in European Urology, European Association of Urology, Mailand, Italien.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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 (Prof. Dr. med.): Mitglied der folgenden Arbeitsgruppen; Leitliniengruppe Male LUTS der EAU; Arbeitskreis BPH der DGU; Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der DGU Tätigkeiten in Editorial Boards von Fachzeitschriften; World Journal of Urology (World J Urol); International Brazilian Journal of Urology (Int Braz J Urol); Urologia Essencial; UroVirt (www.urovirt.org.br).

Merseburger, Axel S. (Prof. 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 Annals of Urology; Editorial Board World Journal of Clinical Urology; Editorial Board Advances in Urology; Editorial Board ISRN Minimally Invasive Surgery 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); German Working Group Kastrationsresistentes Prostatakarzinom e.V. (GWG-CRPC) Gründungsmitglied und Schriftführer seit 01/2013 Ausbildungsakademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) Direktoriumsmitglied und Koordinator des „Uro-Curriculum“ seit 03/2013 Editor in Chief, Journal of Clinical Urology and Urologic Technologies.

Herrmann, Thomas R.W. (PD Dr.med.): Mitglied des Arbeitskreises Endourologie der DGU Kassenwart, Arbeitskreises Endourologie der DGU Editorial Board member Biomed Research Urology (BMC Urology), IF 2.8 Section Editor Urology, SpringerPlus, Open Access Journal Mitgliedschaft in medizinischen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) Arbeitskreis Endourologie, Laparoskopie und Robotische Chirurgie der DGU Endourological Society European Association of Urology (EAU) Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie e.V. (AUO) Urothulium Study Group Indian German Urological Research Society (IGURS) European Society of Uro-Technology E.S.U.T Arbeitskreis Endourologie der DGU Publikatorische Tätigkeit Associate Editor World Journal of Urology (World J Urol) Section Editor Urology Collection, SpringerPlus (SpringerPlus) Editorial Board member Biomed Research Urology (BMC Urology), IF 2.8 Editorial Board Member World Journal of Clinical Urology (WJCU) Editorial Board Member Scientific Research Publishing of Urology (SRPJU) Gutachter Tätigkeit (Reviewer): Journal of Urology Nature Reviews in Urology Nature Reviews in Urology Urology World Journal of Urology BMC Urology International Brazilian Journal of Urology Prostate Cancer & Prostate Diseases Asian Journal of Andrology Der Urologe.

Tezval, Hossein (PD Dr. med.): Editorial Board Tätigkeit für ISRN Urology.

Steffens, Sandra (PD Dr. med.): Vorstandsmitglied vom Deutschen Netzwerk Nierenzelltumoren e.V. Review-Tätigkeiten, Molecular

CHIRURGIE

cancer, Future Oncology, Tumor Biology, Journal of Urology, Cell Research, Canadian Urological Association Journal, Biomed Central (BMC) Nephrology, Current Medical Literature, Kidney Cancer.

Peters, Inga (Dr. med.): Reviewertätigkeit: PLOS One BMC Cancer.

Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.): Reviewertätigkeit: Clinical Cancer Research Int. J. Cancer.

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.htm

■ Keywords: Transplantationsimmunologie, Xenotransplantation, Tumorbilogie, chirurgische Infektiologie

Forschungsprofil

Der Haupt-Forschungsschwerpunkt der Klinik liegt im transplantationsimmunologischen Bereich. Bearbeitet werden hierbei Fragestellungen zur Toleranzinduktion und Bedeutung regulatorischer Zellen nach Organtransplantation solider Organe. Diese Untersuchungen werden sowohl an transplantierten Patienten als auch in verschiedenen Kleintiermodellen durchgeführt. Hiermit verbunden sind immungenetische Untersuchungen der Versuchstierspezies Ratte, die in der experimentellen Transplantationsforschung neben der Maus eine besondere Rolle spielt.

Ein weiteres Forschungsgebiet der Abteilung stellen Untersuchungen zur Immunologie, Physiologie und Infektsicherheit nach diskordanter Xenotransplantation dar. Diese durch die DFG geförderten Arbeiten (Transregio-Sonderforschungsbereich 127) werden mittels geeigneter *in vitro*, *ex-vivo* und *in-vivo* Experimenten durchgeführt.

Ein dritter Forschungsschwerpunkt der Klinik liegt in der Erforschung neuer Strategien zur Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren. Ziel ist es hierbei einerseits, molekulare Therapiekonzepte zur verbesserten Behandlung primärer und sekundärer Malignome der Leber auf der Basis einer Hemmung von Regulatorgenen zu entwickeln. Hierzu laufen aktuell translationale Untersuchungen in enger Kooperation mit der Grundlagenforschung. Andererseits werden in einer eigenen Arbeitsgruppe umfangreiche *in vitro* Untersuchungen zur Bedeutung von natürlichen Killerzellen für die Tumorabwehr durchgeführt.

Klinische Forschungsschwerpunkte liegen in der Durchführung von Zulassungsstudien zur Erprobung neuer Immunsuppressiva und Antiinfektiva.

Forschungsprojekte

Entwicklung eines wissenschaftlichen Qualitäts- und Risikomanagements in der Transplantationsmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover

Die Transplantationsmedizin steht in Deutschland seit 2012 in der Kritik, die Zahl der Organspender sinkt weiter. Dies ist die Folge eines schwerwiegenden Vertrauensverlustes in der Bevölkerung in die deutsche Transplantationsmedizin. Seit Jahren sinkt in Deutschland die Überlebensrate nach Lebertransplantation bei jetzt zusätzlich zunehmenden Sterberaten auf den Wartelisten zur Transplantation aller Organe als Folge des Rückgangs der Organspendebereitschaft, während in anderen Ländern die Ergebnisse nach Lebertransplantation immer besser werden und die Organspendebereitschaft in der Bevölkerung insgesamt zunimmt. Diese Situation mit zusätzlich ungesunder Wettbewerbssituation unter zu vielen Transplantationszentren in Deutschland und einem fehlenden nationalen Transplantationsregister, das Daten für eine grundlegende Verbesserung der Situation liefern kann, sind auf der Hand liegende tiefere Ursachen für die aktuelle Krise. Das System und der Umgang mit Daten in der Transplantation müssen in Deutschland offensichtlich grundlegend überarbeitet werden und das Vertrauen der Bevölkerung mit überprüfbaren Verfahren zurückgewonnen werden. Ein daten- und prozessorientiertes wissenschaftliches Qualitätsmanagement, das fundierte Ergebnisse liefert und gezielte Prozessverbesserungen mit messbarem Erfolg ermöglicht, fehlt in der klinischen Medizin immer noch weitgehend.

Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) ist mit 423 soliden Organtransplantationen und 147 Stammzelltransplantationen (Zahlen aus dem Jahr 2012) das größte Transplantationszentrum in Deutschland und reagiert auf

diese Situation mit der Gründung einer neuen, innovativen Qualitätsmanagementeinheit für den Bereich Transplantation. Es ist ein Methodenaustausch mit der Industrie vorgesehen. Das Konzept soll die klinische Arbeit erleichtern und verbessern, indem die Faktoren, die den Erfolg einer Transplantation ausmachen und solche, die unwichtig sind, Verschwendung darstellen oder gar schädlich sind, gezielt identifiziert werden. Dieses Vorgehen fokussiert auf das Wohl der behandelten Patienten und reduziert durch klinische Prozessverbesserungen gezielt vermeidbare Risiken, vermeidbare Komplikationen, und lange Intensivstationsaufenthalte (siehe Abbildung 1).



Abb. 1:

Hintergrund

Für die Transplantation fehlt insgesamt ein systematischer Einsatz wirkmächtiger Qualitätsmanagementmethoden, die beides ermöglichen, ein effektives Qualitätsmanagement und eine Bewertung von Gesundheitstechnologien. Die systematische Literaturrecherche zeigt, dass dieser Mangel trotz prinzipieller regulatorischer Anforderungen auf alle Bereiche des Gesundheitswesens weitgehend zutrifft.

Der Rahmen des angestrebten Qualitätsmanagements der soliden Organtransplantation wird deshalb durch folgende Punkte abgesteckt:

1. Messbare klinische Prozessverbesserungen.
2. Verbesserung und Transparenz der klinisch relevanten Parameter.
3. Effektivere Nutzung der vorhandenen Ressourcen durch Elimination von Verschwendung und Ineffizienzen (Abbildung 1).
4. Verringerung der unvorhergesehenen Ergebnisvariation durch Reduktion vermeidbarer Indikationsfehler.

Der globale Mangel an guten prognostischen Modellen für die Transplantation erschwert die datengetriebene Verbesserung von Transplantationsprozessen und Allokationsregeln erheblich.

Eigene bisherige Vorarbeiten

In einer Publikation in NATURE gelang es, auf die grundlegende Problematik und unsere Initiative aufmerksam zu machen (<http://go.nature.com/z5b7uo>). Auch hier wird darauf verwiesen, dass einer der wichtigsten Aspekte des Projekts dessen tiefe trans-disziplinäre Verwurzelung ist, unter anderem mit dem Centre for Ethics and Law in the Life Sciences (CELLS) der MHH und der Leibniz Universität Hannover sowie des Instituts für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der MHH.

Unsere Gruppe untersuchte bisher insbesondere den prognostischen Wert verschiedener Scoring Systeme, um eine erfolgreiche Transplantation bereits im Vorfeld zu identifizieren und Qualitätstreiber, die essentiell für den Erfolg einer Transplantation sind herauszuarbeiten und somit beeinflussbar zu machen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung von Langzeit-Komplikationen nach Transplantation. Um über übergreifende essentielle klinische Parameter zu verfügen, wurde eine enge Kooperation mit dem britischen Transplantationsregister des National Health Service Blood and Transplant (NHSBT) etabliert, das über einen vielfach bewährten Parameterkatalog ein wichtiges Fundament der britischen Transplantationsmedizin darstellt.

Externe Peer-Review Audits, bei denen Transplantationsmediziner und Statistiker internationaler Partnerzentren die Prozesse der soliden Organtransplantation in Hannover überprüfen, wurden bereits vereinbart. Diese Audits sollen eine nachhaltige Transparenz bewirken und darüber hinaus helfen, bisher uns nicht bekannte oder nicht bewusste lokale Schwachstellen in den Transplantationsprozessen offenzulegen, um diese für den Klinikalltag nachprüfbar beheben zu können.

Auswahl der fünf wichtigsten, bereits publizierten Arbeiten:

1. Schrem H, Kaltenborn A. Germany: Avoid more organ transplant scandals. *Nature*. 2013 Jun 6;498(7452):37
2. Schrem H, Reichert B, Frühauf N, Becker T, Lehner F, Kleine M, Bektas H, Zachau L, Klempnauer J. The Donor-Risk-Index, ECD-Score and D-MELD-Score all fail to predict short-term outcome after liver transplantation with acceptable sensitivity and specificity. *Ann Transplant*. 2012 Jul-Sep;17(3):5-13
3. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, Manns MP, Klempnauer J, Kleine M. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl*. 2013 Sep 14. doi: 10.1002/lt.23722. [Epub ahead of print]
4. Kleine M, Vondran FW, Johanning K, Timrott K, Bektas H, Lehner F, Klempnauer J, Schrem H. Respiratory risk score for the prediction of 3-month mortality and prolonged ventilation after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Aug;19(8):862-71
5. Schrem H, Kleine M, Lankisch TO, Kaltenborn A, Kousoulas L, Zachau L, Lehner F, Klempnauer J. Long-Term Results After Adult Ex Situ Split Liver Transplantation Since Its Introduction in 1987. *World J Surg*. 2014 Jan 11. [Epub ahead of print]

Hypothesen

- Die zentrale Hypothese dieses Projektes ist, dass die Adaptation einer datenbasierten Prozessoptimierungsmethodik, die sich in der Industrie bewährt hat, auf die solide Organtransplantation in Kombination mit einem effizienten Datenmanagementsystem in der Lage ist, das Patienten- und Transplantatüberleben nach Transplantation signifikant zu verbessern und die Lebensqualität vor und nach Transplantation zu verbessern.
- Die systematische Eliminierung von Ineffizienzen in Transplantationsprozessen ist in der Lage, die Ergebnisse nach Transplantation durch die Vermeidung unnötiger oder gar schädlicher Behandlungsschritte zu verbessern.
- Ein Herangehensweise mit einem daten- und evidenzbasierten Qualitäts- und Risikomanagement ist in der Lage, die Transparenz der Abläufe in der Transplantation zu verbessern, die Mitarbeiterzufriedenheit zu erhalten oder zu

steigern, die Karriereentwicklung der Mitarbeiter in diesem Bereich zu unterstützen und den wissenschaftlichen Output zu steigern und damit eine Verbreitung des Wissens um verbesserte Prozessabläufe und deren Potentiale zu erreichen und der Allgemeinheit und anderen Transplantationszentren zugänglich zu machen.

- Externe Peer-Review Audits führen zu messbaren Vorteilen für die anvertrauten Patienten und verbessern letztlich die Effizienz des Qualitätsmanagementsystems und tragen wesentlich zu dessen kontinuierlicher Verbesserung bei.
- Die Weiterentwicklung eines eCRF-Systems zur lokalen Datenerfassung klinischer Daten kann technisch zu einer deutlich weiterentwickelten Lösung für ein nationales und europäisches Transplantationsregister führen, die zukünftig randomisierte Registerstudien ermöglichen kann.

Methoden

Die angewendeten Methoden umfassen ohne darauf beschränkt zu sein:

- Kontinuierliche Zyklen nach dem Modell "Define-Measure-Analyze-Improve-Control" (DMAIC) zur Implementierung, Testung und zur kontinuierlichen Verbesserung von Qualitätsverbesserungsmaßnahmen.
- Datenbasierte Methoden, die statistische Werkzeuge zur Verbesserung von effizienten Arbeitsflüssen und zur Verringerung der Eingangs- und Ergebnisvariabilität nutzen.
- Ursachen-Wirkungsanalysen in der retrospektiven Datenauswertung, um die wesentlichen Faktoren zu identifizieren, die wesentlich zu Fehlern oder unerwünschten Ergebnissen führen können (z.B. frühe Mortalität oder Organverlust).
- Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) als prospektives Qualitätsmanagementwerkzeug, das Systemvulnerabilitäten vorausschauend erkennen kann und das dabei helfen kann, Risikoverminderungsstrategien zu entwickeln.
- Evidenzbasierte Interventionen wie zum Beispiel der Einsatz gut fundierter medizinischer Richtlinien, um die Standardisierung voranzutreiben und die Fehlerrate zu reduzieren und um unerwünschte Wirkungen speziell bei Hochrisikopatienten kontrollieren zu können.
- Schulungen von Teams zur Verbesserung der Kommunikation und der situativen Bewusstheit, um ein sichereres medizinisches Umfeld zu schaffen.

■ Projektleitung: Schrem, Harald (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.), Krauth, Christian (PD Dr. oec.), Gesundheitsökonomie und Gesundheitspolitik, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH, Hoppe, Nils (Prof. Dr. iur.), Metz, Courtney, MA, CELLS - Center for Ethics and Law in the Life Sciences, Leibniz Universität Hannover, von der Leyen, Heiko (Prof. Dr.), Hannover Clinical Trial Center (HCTC), Hannover, Hess, Rainer (Dr.), Vorstand für Restrukturierung, Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Frankfurt am Main, Neuberger, James (Prof.), Associate Medical Director, National Health Service Blood and Transplant (NHSBT) and Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK, Dark, John (Prof.), National Clinical Lead for Governance and Organ Utilisation, National Health Service Blood and Transplant (NHSBT) and Consultant Cardiothoracic Surgeon, Cardiothoracic Directorate, Freeman Hospital, The Newcastle upon Tyne Hospitals (NHS Trust), Newcastle upon Tyne, UK, Simon, Thomas (Dr.), Senior Vice President Quality and Environment ContiTech, Hannover, Becker, Thomas (Prof. Dr.), Reichert, Benedikt (Dr.), Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Förderung: IFB-Tx

Weitere Forschungsprojekte

Role of regulatory T cells in the development of donor-specific adaptation after clinical organ transplantation

■ Projektleitung: Schwinzer R., Klempnauer J.; Förderung: DFG-Sonderforschungsbereich 738, Teilprojekt B1

Randomized, multicenter trial comparing Valganciclovir CMV prophylaxis versus pre-emptive therapy after renal transplantation using proteomics for monitoring of graft alternation (ML19313)

■ Projektleitung: Klempnauer J; Förderung: Fa Roche

Multicenter, open-label, prospective, randomized, parallel group, long-term study investigating a standard regimen in de novo kidney transplant patients versus a CNI-free regimen and a CNI-low dose regimen (CRAD001ADE13)

■ Projektleitung: Klempnauer J; Förderung: Fa Novartis

Panther-Studie - Perioperative chemotherapy with FOLFOX plus Cetuximab versus adjuvant FOLFOX plus Cetuximab for patients with resectable liver metastases of colorectal carcinoma

■ Projektleitung: Grannas G; Förderung: RWTH Aachen

A 12 month, multi-center, open-label, randomized, controlled study to evaluate efficacy/safety and evolution of renal function of everolimus in co-exposure with tacrolimus in de novo liver transplant recipients (Prüfplancode: CRAD001HDE13)

■ Projektleitung: Lehner F; Förderung: Fa Novartis

An open-label, randomized, multicenter, Phase III study of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI, formerly CAZ104) and best available therapy for the treatment of infections due to Ceftazidime resistant gram-negative pathogens (Prüfplan-Code: D4280C00006)

■ Projektleitung: Winkler M; Förderung: Fa Astra Zeneca

Eine randomisierte, wirkstoffkontrollierte, klinische Studie der Phase II zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von MK- 7655 + Imipenem/Cilastatin gegenüber Imipenem/Cilastatin allein bei Patienten mit komplizierter intraabdomineller Infektion [cIAI] (Protokoll-Nr. MK-7655-004)

■ Projektleitung: Winkler M; Förderung: Fa MSD

Spender-Modifikation zur Reduktion des Ischämie-Reperfusion (I/R)-Schadens im Rahmen der Nierentransplantation - Untersuchungen zum Einfluss auf die Transplantatfunktion und die Blutgerinnung in der Allo- und Xenotransplantation

■ Projektleitung: Winkler M, Tiede A; Kooperationspartner: Klinik für Haeamtologie, Onkologie und Haemostaseologie; Förderung: DFG TRansregio-SFB 127

Genetic control of xenogeneic immune responses

■ Projektleitung: Schwinzer R; Förderung: SFB-Transregio 127, Teilprojekt A1

Bedeutung der 77C[®]G Mutation im CD45 Gen des Menschen als Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Schwinzer R; Förderung: DFG, Normalverfahren, Schw437/2

Reduction of graft antigenicity by perfusion-mediated targeting of antigen presenting cells

■ Projektleitung: Pokoyski C, Schwinzer R; Förderung: BMBF, IFB-Tx II, Teilprojekt OPEX-1

Reversibilität und Beeinflussung von Leberzellverfettung nach Lebertransplantation in einem Rattenmodell

■ Projektleitung: Kulik U; Kooperationspartner: für Pharmako- und Toxikogenomicforschung, Prof. J. Borlak; Förderung: HiLF, MHH

Immunmodulation mit regulatorischen T-Zellen im Rahmen der Transplantation

■ Projektleitung: Vondran F; Förderung: HiLF, MHH / Else-Kröner-Fresenius Stiftung

"Primary Human Hepatocyte Core Facility" des Deutschen Zentrums Infektionsforschung (DZIF)

■ Projektleitung: Vondran F; Förderung: BMBF

Interaktion von Tumorzellen mit Lymphozyten in Maus und Mensch

■ Projektleitung: Lieke T; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Die Rolle von Natürlichen Killer-Zellen in der Transplantation solider Organe in der Ratte

■ Projektleitung: Lieke T

Originalpublikationen

Albano L, Banas B, Klempnauer JL, Glyda M, Viklicky O, Kamar N, Optimising immunoSuppression After Kidney transplantation with ADVAGRAF Study Group. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. *Transplantation* 2013;96(10):897-903

Bolte FJ, Schmidt HH, Becker T, Braun F, Pascher A, Klempnauer J, Schmidt J, Nadalin S, Otto G, Barreiros AP. Evaluation of domino liver transplantations in Germany. *Transpl Int* 2013;26(7):715-723

Brangewitz M, Voigtländer T, Helfritz FA, Lankisch TO, Winkler M, Klempnauer J, Manns MP, Schneider AS, Wedemeyer J. Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis. *Endoscopy* 2013;45(6):433-438

Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, Salizzoni M, Filipponi F, Klempnauer JL, Castaing D, Kilic M, Carlis LD, Neuhaus P, Yilmaz S, Paul A, Pinna AD, Burroughs AK, Russo FP. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58(2):287-296

Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, Klempnauer J, Scheumann GF. Long-term results after treatment of very low-, low-, and high-risk thyroid cancers in a combined setting of thyroidectomy and radio ablation therapy in euthyroidism. *Int J Endocrinol* 2013;2013:769473

Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, Lehmann U, Kreipe HH, Ivens K, Barg-Hock H, Schulz TF, Heim A. Delayed seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 from a multiorgan donor. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1417-1424

Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Tryc AB. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*

2013;62(10):1497-1504

Hardtke-Wolenski M, Kraus L, Schmetz C, Trautewig B, Noyan F, Vondran FW, Bektas H, Klempnauer J, Jaeckel E, Lieke T. Exchange of Cytosolic Content between T Cells and Tumor Cells Activates CD4 T Cells and Impedes Cancer Growth. *PLoS One* 2013;8(10):e78558

Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, Raupach R, Jäkel E, Barg-Hock H, Lehner F, Klempnauer J, von Hahn T, Cornberg M, Manns MP, Ciesek S, Wedemeyer H. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* 2013;DOI: 10.1111/jvh.12204

Jörns A, Arndt T, Zu Vilsendorf AM, Klempnauer J, Wedekind D, Hedrich HJ, Marselli L, Marchetti P, Harada N, Nakaya Y, Wang GS, Scott FW, Gysemans C, Mathieu C, Lenzen S. Islet infiltration, cytokine expression and beta cell death in the NOD mouse, BB rat, Komedata rat, LEW.1AR1-iddm rat and humans with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57(3):512-521

Kaltenborn A, Reichert B, Bourg CM, Becker T, Lehner F, Klempnauer J, Schrem H. Long-term outcome analysis of liver transplantation for severe hepatic trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(5):864-869

Kaltenborn A, Schrem H. Mycophenolate mofetil in liver transplantation: A review. *Ann Transplant* 2013;18:685-696

Kaltenborn A, Schrem H, Becker HP. Military medicine needs reliable clinical signs and tests to guide prognosis and management. *Mil Med* 2013;178(9):937-938

Kleine M, Vondran FW, Johanning K, Timrott K, Bektas H, Lehner F, Klempnauer J, Schrem H. Respiratory risk score for the prediction of 3-month mortality and prolonged ventilation after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19(8):862-871

- Kousoulas L, Emmanouilidis N, Gwinner W, Klempnauer J, Lehner F. High-urgency renal transplantation: indications and long-term outcomes. *J Transplant* 2013;2013:314239
- Kousoulas L, Ringe KI, Winkler M, Lehner F, Richter N, Klempnauer J, Helfritz F. Ligation of left renal vein for spontaneous splenorenal shunt to prevent portal hypoperfusion after orthotopic liver transplantation. *Case Rep Transplant* 2013;2013:842538
- Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Weissenborn K, Barg-Hock H, Bara C, Einhorn I, Haverich A, Haller H. Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study. *Transplantation* 2013;96(3):316-323
- Kulik U, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Repeat liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 2013;100(7):926-932
- Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, Castaing D, Soubrane O, Boillot O, Manton G, Homayounfar K, Bustamante M, Azoulay D, Wolf P, Krawczyk M, Pascher A, Suc B, Chiche L, de Urbina JO, Mejlík V, Pascual M, Lodge JP, Gruttadauria S, Paye F, Pruvot FR, Thorban S, Foss A, Adam R, For ELITA. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013;257(5):807-815
- Manzini G, Kremer M, Houben P, Gondan M, Bechstein WO, Becker T, Berlakovich GA, Friess H, Guba M, Hohenberger W, Ijzermans JN, Jonas S, Kalff JC, Klar E, Klempnauer J, Lerut J, Lippert H, Lorf T, Nadalin S, Nashan B, Otto G, Paul A, Pirenne J, Pratschke J, Ringers J, Rogiers X, Schilling MK, Seehofer D, Senninger N, Settmacher U, Stippel DL, Tscheliessnigg K, Ysebaert D, Binder H, Schemmer P. Reperfusion of liver graft during transplantation: techniques used in transplant centres within Eurotransplant and meta-analysis of the literature. *Transpl Int* 2013;26(5):508-516
- Neudoerfl C, Mueller BJ, Blume C, Daemen K, Stevanovic-Meyer M, Keil J, Lehner F, Haller H, Falk CS. The Peripheral NK Cell Repertoire after Kidney Transplantation is Modulated by Different Immunosuppressive Drugs. *Front Immunol* 2013;4:46
- Öllinger R, Mihaljevic AL, Schuhmacher C, Bektas H, Vondran F, Kleine M, Sainz-Barriga M, Weiss S, Knebel P, Pratschke J, Troisi RI. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery. *HPB (Oxford)* 2013;15(7):548-558
- Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrou C, Kauffmann W, Bara CL, Gottlieb J, Wenzel J, Manns MP, Wedemeyer H. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33(5):722-726
- Potthoff A, Hahn A, Kubicka S, Schneider A, Wedemeyer J, Klempnauer J, Manns M, Gebel M, Boozari B. Diagnostic value of ultrasound in detection of biliary tract complications after liver transplantation. *Hepat Mon* 2013;13(1):e6003
- Proneth A, Schnitzbauer AA, Zeman F, Foerster JR, Holub I, Arbogast H, Bechstein WO, Becker T, Dietz C, Guba M, Heise M, Jonas S, Kersting S, Klempnauer J, Manekeller S, Müller V, Nadalin S, Nashan B, Pascher A, Rauchfuss F, Ströhlein MA, Schemmer P, Schenker P, Thorban S, Vogel T, Rahmel AO, Viebahn R, Banas B, Geissler EK, Schlitt HJ, Farkas SA. Extended pancreas donor program - the EXPAND study rationale and study protocol. *Transplant Res* 2013;2(1):12-1440-2-12
- Reichert B, Kaltenborn A, Goldis A, Schrem H. Prognostic limitations of the Eurotransplant-donor risk index in liver transplantation. *J Negat Results Biomed* 2013;12:18-5751-12-18
- Schlitt HJ, Jonas S, Ganten TM, Grannas G, Moench C, Rauchfuss F, Obed A, Tisone G, Pinna AD, Gerunda GE, Beckebaum S. Effects of mycophenolate mofetil introduction in liver transplant patients: results from an observational, non-interventional, multicenter study (LOBSTER). *Clin Transplant* 2013;27(3):368-378
- Schrem H, Kaltenborn A. Germany: Avoid more organ transplant scandals. *Nature* 2013;498(7452):37
- Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, Manns MP, Klempnauer J, Kleine M. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl* 2013;19(11):1252-1261
- Voigtländer T, Alten T, Lehner F, Strassburg CP, Manns MP, Lankisch TO. Sekundär sklerosierende Cholangitis nach Lebertransplantation: eine seltene Ursache für ein Transplantatversagen. *Z Gastroenterol* 2013;51(3):296-298
- Voigtländer T, Negm AA, Strassburg CP, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Biliary cast syndrome post-liver transplantation: risk factors and outcome. *Liver Int* 2013;33(8):1287-1292
- Winy M, Paroglou V, Bektas H, Kaltenborn A, Reichert B, Zachau L, Kleine M, Klempnauer J, Schrem H. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery* 2014;155(2):271-279
- Wunsch A, Baehr A, Bongoni AK, Kemter E, Blutke A, Baars W, Haertle S, Zakhartchenko V, Kurome M, Kessler B, Faber C, Abicht JM, Reichart B, Wanke R, Schwitzer R, Nagashima H, Rieben R, Ayares D, Wolf E, Klymiuk N. Regulatory Sequences of the Porcine THBD Gene Facilitate Endothelial-Specific Expression of Bioactive Human Thrombomodulin in Single- and Multitransgenic Pigs. *Transplantation* 2014;97(2):138-147
- Zender S, Nickenleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell* 2013;23(6):784-795

Übersichtsarbeiten

Bachmann S, Panzica M, Brunnemer U, Stueber V, Länger F, Kaltenborn A, Schrem H, Bektas H. Diagnostik und Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten. *Chirurg* 2013;84(7):566-571

Bachmann S, Schrem H, Mommsen P, Gaulke R, Klempnauer J, Bektas H, Krettek C, Zeckey C. Bauchwandzerreissung - Risiko Sicher-

heitsgurt? Unfallchirurg 2013;DOI: 10.1007/s00113-013-2493-z

Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, Bernatik T, Bitzer M, Chavan A, Dollinger M, Domagk D, Drognitz O, Düx M, Farkas S, Folprecht G, Galle P, Geissler M, Gerken G, Habermehl D, Helmberger T, Herfarth K, Hoffmann RT, Holtmann M, Huppert P, Jakobs T, Keller M, Klempnauer J, Kolligs F, Körber J, Lang H, Lehner F, Lordick F, Lubienski A, Manns MP, Mahnken A, Möhler M, Mönch C, Neuhaus P, Niederau C, Ocker M, Otto G, Pereira P, Pott G, Riemer J, Ringe K, Ritterbusch U, Rummeny E, Schirmacher P, Schlitt HJ, Schlottmann K, Schmitz V, Schuler A, Schulze-Bergkamen H, von Schweinitz D, Seehofer D, Sitter H, Strassburg CP, Stroszczyński C, Strobel D, Tannapfel A, Trojan J, van Thiel I, Vogel A, Wacker F, Wedemeyer H, Wege H, Weinmann A, Wittekind C, Wörmann B, Zech CJ. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2013;51(11):1269-1326

Abstracts

2013 wurden 50 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Schrem, Harald (PD Dr. med.): Erfolgsfaktoren und Limitationen für die Lebertransplantation.

Promotionen

Battefeld-Lück, Silke (Dr. med.): Prognosefaktoren des Gallenblasenkarzinoms nach chirurgischer Therapie.

Ceylan, Ayhan (Dr. med.): Leberresektion bei kolorektalen Metastasen im höheren Lebensalter.

Koch, Sarah (Dr. med.): Regulatorische T- Zellen im peripheren Blut, Lymphknoten- und Schilddrüsengewebe bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom.

Lorenz, Ralf Roland (Dr. med.): Untersuchungen zur Expression und Funktion des transgenen humanen Komplementregulators hCD59 in porcinen Nieren im diskordanten ex vivo Hämoperfusionsmodell.

Michel, Klaus-Heinrich (Dr. med.): Untersuchung zur Lebensqualität nach Lebertransplantation unter besonderer Berücksichtigung gastrointestinaler Beschwerden in Abhängigkeit der immunsuppressiven Therapie.

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511/532-7654 • E-Mail: derma@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.html

■ Keywords: Dermatologie, Allergologie, Dermatookologie, Immundermatologie, Hautkrankheiten

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) 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 weitere Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet werden (siehe dort). Der Schwerpunkt Hauttumoren wird durch die Gründung des Hauttumorzentrums Hannover (HTZH) im Jahr 2005 dokumentiert. Im Rahmen des HTZH werden sowohl klinische als auch grundlagenwissenschaftliche Studien bei Hauttumoren durchgeführt mit Focus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

Forschungsprojekte

Mehrwert und Grenzen der zellulären In-vitro-Allergiediagnostik

Mithilfe der zellulären In-vitro-Allergiediagnostik ist eine Erfassung Antigen-abhängiger zellulärer Vorgänge ohne Risiko für den Patienten möglich. Der zelluläre Antigenstimulationstest mit der Bestimmung der Sulfidoleukotrienproduktion in Leukozytensuspensionen sowie die durchflusszytometrischen Basophilenaktivierungstests mit der Analyse von Oberflächenaktivierungsmarkern (CD63, CD203c) stellen nach Antigenstimulation gute Modelle für die In-vivo-Mastzellstimulation im Rahmen von vor allem IgE-vermittelten Soforttypreaktionen dar. Ihre Wertigkeit sollte stets bezogen auf das Antigen sowie die weiteren diagnostischen Möglichkeiten beurteilt werden. Problematisch in der Bewertung der bisher publizierten Evidenz sind die in den einzelnen Studien häufig nicht vergleichbaren Allergenkonzentrationen, Stimulationsbedingungen, Testdurchführung und ermittelte Grenzwerte. Im klinischen Alltag hat die aufgrund des logistischen Aufwands meist nur in spezialisierten Laboren verfügbare zelluläre In-vitro-Allergiediagnostik vor allem bei klarer Anamnese, aber fehlendem oder diskrepantem Sensibilisierungsnachweis mithilfe der konventionellen Allergiediagnostik, bei seltenen Allergenen (Arzneimittel, exotische Nahrungsmittel) sowie bei Kontraindikationen für den Hauttest und/oder Provokationstest (Insektengiftallergie, Anaphylaxie) Bedeutung.

Die allergologische Abklärung von Arzneimittelüberempfindlichkeiten ist komplex, da grundsätzlich jedes Arzneimittel jeden Reaktionstyp auslösen kann, der Pathomechanismus häufig unbekannt ist, nicht selten mehrere verdächtige Substanzen in Frage kommen, die relevanten Epitope unbekannt sind, Hauttestungen mit den meisten Arzneimitteln nicht standardisiert sind und der Goldstandard der placebokontrollierten und verblindeten Provokationstestung aufwendig und potentiell gefährlich ist. Eine akute Urtikaria kann beispielsweise nach Cephalosporin-Einnahme IgE-vermittelt sein, nach Acetylsalicylsäure aber nicht-IgE-vermittelt (pseudoallergisch).

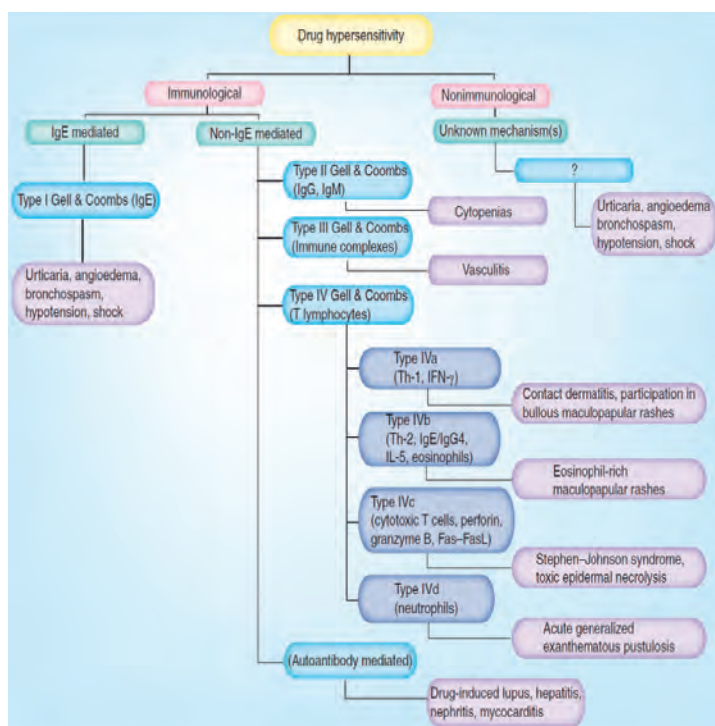


Abb. 1: Darstellung verschiedener Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen mit vermutetem immunologischen bzw. nicht-immunologischem Pathomechanismus sowie klinischem Phänotyp.

Die allergologische Diagnostik basiert auf einer guten Anamnese, wenn möglich dem Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung und ggf. der Verifizierung der klinischen Relevanz durch einen Provokationstest. Bei der Abklärung kaum berücksichtigt werden können Ko-Faktoren, die die Reaktion wesentlich beeinflussen haben könnten, wie Infekte, Anstrengung, emotionaler Stress oder Ko-Medikation.

Da bei klinischer Sofortreaktion, die allergisch oder nicht-allergisch vermittelt sein kann, für viele Arzneimittel der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper *in vitro* nicht möglich ist, wurden zelluläre Tests zum Nachweis einer Basophilenaktivierung weiterentwickelt. Diese Tests stellen ein Maß für zellulär gebundenes spezifisches IgE bzw. eine zelluläre IgE-unabhängige Reaktionsbereitschaft der beteiligten Leukozyten dar. Sie stellen aber keine quantitativen Tests dar aufgrund der inter- und intraindividuellen Variabilität der Aktivierungsfähigkeit der basophilen Granulozyten. Diese zelluläre *In-vitro*-Diagnostik wird nur in spezialisierten Laboreinrichtungen mit Blutentnahme vor Ort angeboten, da sie mit möglichst frisch isolierten Zellen durchgeführt werden sollte.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit Jahren mit der Optimierung der zellulären *In-vitro*-Allergiediagnostik, nicht nur bei Medikamentenüberempfindlichkeitsreaktionen, sondern auch bei der Problematik des auslösenden Insekts bei Doppelsensibilisierten auf Bienen- und Wespengift mit Hymenopteren Giftallergie vom Soforttyp und auch bei seltenen Allergenen.

Aufgrund der rascheren Analyse wurde der CAST in den letzten Jahren zunehmend durch die durchflusszytometrischen Basophilenaktivierungstests ersetzt. Verschiedene Arbeiten und eigene Untersuchungen zeigen jedoch, dass beide Tests unterschiedliche Sensitivität und Spezifität bezogen auf die einzelnen Allergene zeigen und die Kombination verfügbarer Assays die Sensitivität deutlich erhöht.

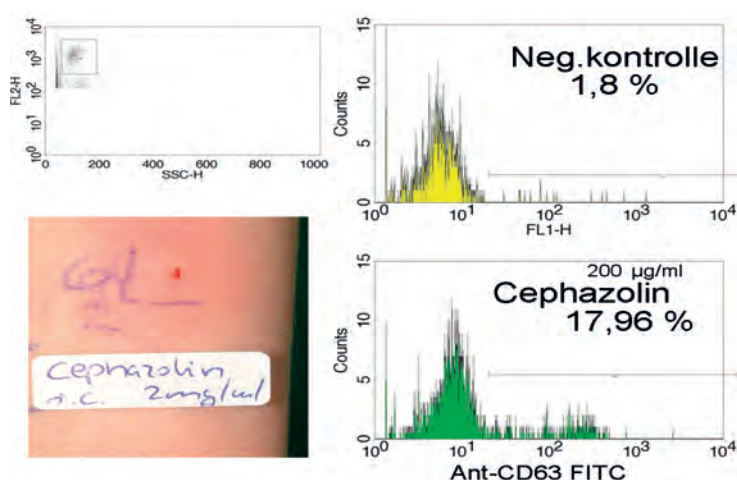


Abb. 2: BAT mit deutlicher Basophilenaktivierung (CD63-Expression) nach Stimulation mit Cefazolin bei Allergie vom Soforttyp. Links unten: Positive Sofortreaktion im Intrakutantest mit Cefazolin 2 mg/ml.

Sulfidoleukotrien de-novo-Produktion im zellulären Antigen-Stimulationstest (CAST)

In unseren Untersuchungen zeigte sich bezogen auf das Provokationsergebnis aller Arzneimittel eine Sensitivität von 40% und eine Spezifität von 63% (Positiver Vorhersagewert 40%, Negativer Vorhersagewert 25%). Bezogen auf das Provokationstestergebnis mit ausschließlich Betalaktamantibiotika war eine Sensitivität des CAST von 30% und eine Spezifität von 92% zu erreichen.

Die Bedeutung des CAST bei so genannten pseudoallergischen Reaktionen auf nicht-steroidale Antiphlogistika ist unklar. Aufgrund unterschiedlicher Methoden (Stimulation mit/ohne C5a, mit/ohne Medikament, Einsatz von Reinsubstanzen versus Herstellerallergenen, Einzelstimulation oder Dosisreihen, Untersuchung unterschiedlicher klinischer Reaktionen: Urtikaria, Anaphylaxie, Asthma, Cut-Offs) sind selbst die raren Publikationen, die anhand verifizierter Analgetika-Überempfindlichkeitsreaktionen durchgeführt worden sind, nicht direkt vergleichbar.

Basophilen-Aktivierungstest (BAT)

Wir konnten bezogen auf das Provokationsergebnis aller Arzneimittel eine Sensitivität von 29% und eine Spezifität von 97% (positiver Vorhersagewert 78%, negativer Vorhersagewert 8%) für den BAT zeigen.

Da der BAT bei IgE-vermittelten Reaktionen einen sehr guten positiven Vorhersagewert hat, ist er hilfreich bei der Ermittlung möglicher Kreuzreaktionen innerhalb der jeweiligen Gruppe (Betalaktamantibiotika, Insuline, Glukokortikosteroiden), um potentielle Alternativen vor einer Provokationstestung einzugrenzen. Bei den Cephalosporinen, für die derzeit in vitro nur der Nachweis von sIgE gegenüber Cefaclor im CAP-System erhältlich ist, hat sich der BAT mit einer Sensitivität von 50-77% als hilfreiches diagnostisches Tool herausgestellt.

In Einzelfällen wurden mit der zellulären In-vitro-Allergiediagnostik auch sehr gute Ergebnisse mit Chinolonen, Insulinen, Heparinen, Glukokortikosteroiden, Protonenpumpenhemmern, Patentblau und Antihistaminika erzielt.

Zusätzlich ist die zelluläre In-vitro-Allergiediagnostik auch geeignet, die Autoreaktivität bei der betroffenen Subgruppe von Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria zu identifizieren.

Es zeigt sich somit, dass mittels der In-vitro-Allergiediagnostik die Darstellung Arzneimittelantigen-abhängiger zellulärer Vorgänge ohne Risiko für den Patienten möglich ist. Insbesondere bei schwerer anaphylaktischer Reaktion in der Vorgeschichte sollten vor einem potentiell lebensbedrohlichen Haut- oder Provokationstest alle verfügbaren In-vitro-Möglichkeiten ausgeschöpft werden.

Auch wenn peripher zirkulierende Zellen untersucht werden, stellen die Basophilen-Aktivierungstests ein gutes Modell für die In-vivo-Mastzellstimulation dar. Somit stehen mit dem zellulären Antigenstimulationstest (CAST) und den durchflusszytometrischen Basophilenaktivierungstests sinnvolle methodische Ergänzungen der konventionellen Allergiediagnostik zur Verfügung. Neben den logistischen (Zeit zwischen Blutentnahme und Testdurchführung, Laborausstattung) und ökonomischen Aspekten sollte die Wertigkeit der einzelnen In-vitro-Tests bezogen auf das jeweils verdächtige Arzneimittel im Vergleich mit anderen diagnostischen Möglichkeiten (sIgE-Bestimmung, Hauttest, Provokationstest) beurteilt werden.

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Rolle des Histamin-H4-Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut

■ Projektleitung: Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Gu434/5-2, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research), Wirtschaft

Effektorfunktionen von eosinophilen und basophilen Granulozyten und anti-Fc epsilon R1alpha Autoantikörpern beim bullösen Pemphigoid

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 8: RA 1026/2-1, AOBJ: 605622

Untersuchungen zu neuroimmunem Mechanismen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.)

Analyse potenziell therapeutisch oder prognostisch relevanter Zielstrukturen bei Plattenepithelkarzinomen der Haut

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr. med.), Schacht-Stahlbock, Vivien (PD. Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.)

Pathogenetische Rolle von Granulozyten bei allergischen Entzündungsreaktionen der Haut und ihre Modulation durch anti-inflammatorische Medikamente

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunurtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Funktioneller Einfluss von Xolair auf basophile Granulozyten

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Hauterkrankungen bei Patienten nach Organtransplantation

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr. med.), Alter, Mareike (Dr. med.); Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr.med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Effekte von mTOR Inhibitoren auf humane Keratinozyten und Plattenepithelkarzinome in vitro

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr. med.), Alter, Mareike (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Evaluation von Verfahren und Gewebetypen bei der BRAF-Mutationsanalyse von Melanomen

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr. med.), Schacht-Stahlbock, Vivien (PD. Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Verbesserung der In-vitro-Diagnostik von Hymenoptereingiftallergien

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Rolle von Podoplanin in der Wundkontraktion der Haut

■ Projektleitung: Schacht, Vivien (PD Dr. med.); Förderung: Doktor Robert Pfleger-Stiftung, Bamberg

Originalpublikationen

Al Ghazal P, Gutzmer R, Satzger I, Starz H, Bader C, Thoms KM, Mitteldorf C, Schon MP, Kapp A, Bertsch HP, Kretschmer L. Lower prevalence of lymphatic metastasis and poorer survival of the sentinel node-negative patients limit the prognostic value of sentinel node biopsy for head or neck melanomas. *Melanoma Res* 2014;24(2):158-164

Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strolin A, Hoff NP, Goerge T, Roth H, Rabe E, Karrer S, Renner R, Maschke J, Horn T, Hepp J, Eming S, Wollina U, Zutt M, Sick I, Splieth B, Dill D, Klode J, Dissemmond J. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:136-1172-8-136

Degen A, Weichenthal M, Ugurel S, Trefzer U, Kilian K, Garbe C, Egberts F, Poppe LM, Hauschild A, Gutzmer R. Cutaneous side effects of combined therapy with sorafenib and pegylated interferon alpha-2b in metastatic melanoma (phase II DeCOG trial). *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(9):846-853

Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodriguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013;45(7):808-812

Ganzenmueller T, Hage E, Yakushko Y, Kluba J, Woltemate S, Schacht V, Schulz TF, Gutzmer R. No human virus sequences detected by next generation sequencing in benign verrucous skin tumors occurring in BRAF inhibitor treated patients. *Exp Dermatol* 2013;22(11):725-729

Glatzer F, Gschwandtner M, Ehling S, Rossbach K, Janik K, Klos A, Baumer W, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R. Histamine

induces proliferation in keratinocytes from patients with atopic dermatitis through the histamine 4 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1358-1367

Gschwandtner M, Koether B, Werfel T, Stark H, Gutzmer R. Profiling of histamine H4 receptor agonists in native human monocytes. *Br J Pharmacol* 2013;170(1):136-143

Hradetzky S, Balaji H, Roesner LM, Heratizadeh A, Mittermann I, Valenta R, Werfel T. The human skin-associated autoantigen alpha-NAC activates monocytes and dendritic cells via TLR-2 and primes an IL-12-dependent Th1 response. *J Invest Dermatol* 2013;133(9):2289-2292

Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 activates signal transducer and activator of transcription (STAT)-1, STAT-5 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and down-regulates IL-12p40 production in activated human macrophages. *Allergy* 2013;68(6):739-747

Koch T, Radner H, Gutzmer R, Stolle SR, Lenarz T. Seltener Tumor der Nasenhöhle versteckt in einer ausgeprägten Polyposis nasi. *Laryngorhinootologie* 2014;93(1):38-40

Koop A, Satzger I, Alter M, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Inter-mittent BRaf inhibitor therapy is a feasible option -report of a patient with metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170(1):220-222

Peng WM, Maintz L, Allam JP, Raap U, Gütgemann I, Kirfel J, Wardelmann E, Perner S, Zhao W, Fimmers R, Walgenbach K, Oldenburg J, Schwartz LB, Novak N. Increased circulating levels of neurotrophins and elevated expression of their high-affinity receptors on skin and gut mast cells in mastocytosis. *Blood* 2013;122(10):1779-1788

Rabenhorst A, Christopeit B, Leja S, Gerbaulet A, Kleiner S, Förster A, Raap U, Wickenhauser C, Hartmann K. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1234-1237.e7

Robert C, Dummer R, Gutzmer R, Lorigan P, Kim KB, Nyakas M, Arance A, Liszkay G, Schadendorf D, Cantarini M, Spencer S, Middleton MR. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *Lancet Oncol* 2013;14(8):733-740

Satzger I, Degen A, Asper H, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(13):e220-2

Seltmann J, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a regulatory loop between IFN-gamma and IL-33 in skin inflammation. *Exp Dermatol* 2013;22(2):102-107

Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, Bergmann T, Bockmeyer CL, Eigentler T, Fluck M, Garbe C, Gutzmer R, Grabbe S, Hauschild A, Hein R, Hunderfean G, Justich A, Keller U, Klein C, Mateus C, Mohr P, Paetzold S, Satzger I, Schadendorf D, Schlaeppli M, Schuler G, Schuler-Thurner B, Trefzer U, Ulrich J, Vaubel J, von Moos R, Weder P, Wilhelm T, Goppner D, Dummer R, Heinzerling LM. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013;8(1):e53745

Übersichtsarbeiten

Alter M, Satzger I, Mattern A, Kapp A, Gutzmer R. Treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinomas with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2013;227(4):289-294

Bork K, Maurer M, Bas M, Hartmann K, Biedermann T, Kreuz W, Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Ott H, Wedi B. S1-Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergologie* 2013;36(4):140-152

Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J, European Task Force on Atopic Dermatitis / EADV Eczema Task Force. Difficult to control atopic dermatitis. *World Allergy Organ J* 2013;6(1):6-4551-6-6

de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Host A, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Agache I, Sheikh A, the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014;69(2):159-167

de Silva D, Panesar SS, Thusu S, Rader T, Werfel T, Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Sheikh A, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines group. The acute and long-term management of food allergy: protocol for a rapid systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):12-7022-3-12

Geier J, Werfel T, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Häberle M, Hillen U, John SM, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Zagrodnik F, Diepgen TL. Auswirkungen berufsbedingter Kontaktallergien

gegen Methylisothiazolinon (MI), Benzisothiazolinon (BIT) und/oder Octylisothiazolinon (OIT) bei der BK 5101. *Allergologie* 2013;36(7):305-312

Hillen U, Ulrich C, Gutzmer R, Becker JC. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO). Behandlung des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(7):699

Kähler KC, Egberts F, Gutzmer R. Palliative treatment of skin metastases in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(11):1041-5; quiz 1046

Kasraie S, Werfel T. Role of macrophages in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:942375

Kleiner S, Raap U. Serie Immunologie - Teil 8. Der basophile Granulozyt. *Allergo J* 2013;22(4):241

Kopfnagel V, Harder J, Werfel T. Expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and possible immunoregulatory functions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(5):531-536

Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, Kakourou T, Katsarou A, Lambert J, Morren MA, Oranje A, Ruer M, Serdaroglu S, Torrelo A, Werfel T. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013;23(6):758-766

Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A, The EAACI Food Allergy & Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):62-75

Nwaru BI, Panesar SS, Hickstein L, Rader T, Werfel T, Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Sheikh A, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines group. The epidemiology of food allergy in Europe: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):13-7022-3-13

Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, Dill D, Dippel E, Eigentler T, Feyer P, Follmann M, Frerich B, Ganten MK, Gärtner J, Gutzmer R, Hassel J, Hauschild A, Hohenberger P, Hübner J, Kaatz M, Kleeberg UR, Kölbl O, Kortmann RD, Krause-Bergmann A, Kurschat P, Leiter U, Link H, Loquai C, Löser C, Mackensen A, Meier F, Mohr P, Möhrle M, Nashed D, Reske S, Rose C, Sander C, Satzger I, Schiller M, Schlemmer HP, Strittmatter G, Sunderkötter C, Swoboda L, Trefzer U, Voltz R, Vordermark D, Weichenthal M, Werner A, Wesselmann S, Weyergraf AJ, Wick W, Garbe C, Schadendorf D. Malignant melanoma S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma“. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11 Suppl 6:1-116, 1-126

Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013;93(5):500-508

Raap M, Raap U. Serie Immunologie - Teil 9. Der eosinophile Granulozyt. *Allergo J* 2013;22(4):242

Raap U, Ständer S. Juckreizerkrankungen der Haut. *Akt Dermatol* 2013;39(06):223-227

Soares-Weiser K, Panesar SS, Rader T, Takwoingi Y, Werfel T, Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Sheikh A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The diagnosis of food allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):18-7022-3-18

Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Halken S, Poulsen L, van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A, the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):76-86

Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Onkologie* 2013;36 Suppl 4:2-6

Wedi B, Linhart B, Kapp A. Möglichkeiten und Grenzen der zellulären in-vitro-Allergiediagnostik bei Arzneimittelüberempfindlichkeit mit klinischer Sofortreaktion. *Allergologie* 2013;36(2):51-56

Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urtikaria. und die Therapie versagt!. *Hautarzt* 2013;64(9):656-663

Wichmann K, Heratizadeh A, Werfel T. Möglichkeiten und Grenzen der allergologischen in-vitro-Diagnostik bei atopischer Dermatitis. *Allergologie* 2013;36(2):64-74

Wiczorek D, Langhorst J, Kapp A, Wedi B. Urtikaria. Manchmal doch IgE-vermittelt? *Hautarzt* 2013;64(9):644-649

Zuberbier T, Wedi B. Urtikaria. *Hautarzt* 2013;64(9):636-637

Buchbeiträge, Monografien

Varga R, Wedi B, Brockow K, Wollenberg A, Przybilla B. Allergologische Kasuistiken - Fälle und Fallen. In: Ruzicka T, Wolff H, Thomas P, Prinz JC Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2012: Vorträge und DIA-KLINIK® der 23. Fortbildungswoche 2012. Fortbildungswoche für Praktische Dermatologie und Venerologie e.V; mit 104 Tabellen. Berlin u.a.: Springer, 2013. S. 344-350

Wedi B. Dermatologie. In: Adam O Ernährungsmedizin in der Praxis - digital: Aktuelle Software zu Prophylaxe und Therapie ernährungsabhängiger Erkrankungen. Aktualis. Balingen: Spitta, 2013.

Abstracts

2013 wurden 34 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Neuroimmune Interaktionsmechanismen bei allergischen Entzündungsreaktionen.

Satzger, Imke (PD Dr. med.): Effekte der Schildwächterlymphknoten-Entfernung auf Verlauf und Prognosen von Melanompatienten.

Promotionen

Diestel, Carola (Dr. med.): Die Expression, Funktion und Signaltransduktion des Histamin 4 Rezeptors auf humanen dendritischen Zellen.

Finkeldey, Florence Isabelle (Dr. med.): Gesundheitsbezogene

Lebensqualität und psychosomatische Komorbidität bei Patienten mit berufsbedingten Hauterkrankungen der Hände: eine prospektive Studie.

Hradetzky, Susanne (Dr. rer. nat.): Monocyte and T cell responses to autoallergens relevant to atopic dermatitis.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): Expression und Funktion der Histaminrezeptoren, insbesondere des Histamin-H4-Rezeptors (H4R), auf Lymphozyten und plasmazytoiden dendritischen Zellen bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten.

Scharonow, Helena (Dr. med.): Einfluss der staphylogenen Exotoxine [alpha]-Toxin und Enterotoxin B (SEB) auf die Interleukin (IL)-22-Immunantwort in PBMCs und CD4+ T-Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris.

Seltmann, Jenny (PhD Dipl.hum.biol.): IL-33 and its putative role in inflammatory skin disease.

Waßmann, Anja (Dr. rer. nat.): Birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie bei Patienten mit atopischer Dermatitis: Einfluss kreuzreaktiver Nahrungsmittel auf den Hautzustand, Wertigkeit von In-vivo- und In-vitro-Diagnostika, ernährungstherapeutische Konsequenzen.

Wissenschaftspreise

Glatzer, Franziska (Dr. rer. nat.): Nachwuchsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) für ihre Publikation "Histamine induces proliferation in keratinocytes from patients with atopic dermatitis through the histamine 4 receptor", 8. Deutscher Allergiekongress, Bochum.

Hradetzky, Susanne (Dr. rer. nat.): Clemens-von-Pirquet-Stipendium, Dissertation "Monocyte and T cell responses to autoallergens relevant to atopic dermatitis", 8. Deutscher Allergiekongress, Bochum.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): 3. Preis des Janssen Preis Dermatologie / Immunologie in der Kategorie Klinische Forschung für die Publikation "Human memory Th17 cells express a functional histamine H4 receptor", 47. Tagung der Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Dresden.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Noll, Christoph, von Jan, Ute, Vito-Albrecht, Urs (Dr. med.): Nachwuchspreis d-elina für das Projekt "mARble-mobile Augmented-Reality blended learning environment", Bundesverband Informationswirtschaft, Telekommunikation und neue Medien e.V., Mannheim.

Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.): Posterpreis für die Präsentation „Characterization of T cells specific to the human autoantigen Hom s 2 in atopic dermatitis on single cell level" der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), 40. Jahrestagung der ADF in Dessau.

Satzger, Imke (PD Dr. med.): Posterpreis für die Präsentation "BRAF V600-Mutationen sind stabil in Primärtumoren und korrespondierenden Metastasen nachweisbar", 23. Deutscher Hautkrebskongress (ADO Jahrestagung), Essen.

Auszeichnung

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Auszeichnung für die beste freie Präsentation, 47. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Dresden.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Hauptschriftleiter der Zeitschrift DER HAUTARZT.

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Ombudsmann der MHH (seit 09-2013); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); DFG-Fachkollegiat; Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Deputy Editor J. Invest. Dermatol.; Section Editor Dermatology in Curr Opin Allergy Clin Immunol, Mitglied der Editorial Boards von DER HAUTARZT, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol.; Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) sowie der European Society of Dermatological Research (ESDR), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale, Promotionsgutachter Universität Tübingen und Charite Berlin, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Stellv. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO); Vorstandsmitglied des Onkologischen Arbeitskreises Hannover; Sprecher des Komitees „Nebenwirkungen von Tumorthérapien“ der ADO; Arbeitsgruppenleiter der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Promotionsgutachterin der Charite Berlin, Gutachter der Innovati-

ven Medizinischen Forschung (IMF) Universitätsklinikum Münster, Gutachter Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Gutachter Research Foundation Flanders Belgium (FWO). Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAA-CI); Board Member der Section Dermatology der EAACI; Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Schacht, Vivien (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Promotionsgutachterin Medizinische Fakultät der Universität Freiburg; Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Zeitschrift Lymphologie; Vorstandsmitglied der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen (GDL).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Mitglied des Editorial Board von Case Reports in Medicine; Associate Editor von DER HAUTARZT; Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Allergo J. Mitglied des Advisory Boards der Zeitschrift Allergologie; Mitglied des Web Editorial Board der World Allergy Organisation (WAO); Vertrauensdozent der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF); Sprecherin der Sektion Dermatalogie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirates 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).

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/dermatologie.html

■ Keywords: Immundermatologie, Allergologie, Dermatitis, Psoriasis, Autoimmunität

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 derzeit Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) und zur Psoriasis 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

Der Einfluss des Histamin-H1-Rezeptors sowie des Histamin-H4-Rezeptors auf die Differenzierung und Proliferation von epidermalen Keratinozyten bei chronisch-allergischen Hautkrankheiten

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine sehr komplexe multifaktoriell bedingte entzündliche Hauterkrankung mit chronisch-rezidivierendem Verlauf. Genetische Disposition, Triggerfaktoren aus dem persönlichen Umfeld der Patienten, eine gestörte Hautbarrierefunktion sowie Imbalancen des Immunsystems und Juckreiz kennzeichnen die Pathogenese der Erkrankung. Histologisch imponiert in der AD-Haut ein T-Zell-dominantes Infiltrat. Neben den T-Zellen tragen sowohl die in der Haut residenten Antigen-präsentierenden Zellen als auch die in die entzündliche Haut eingewanderten Immunzelltypen wie inflammatorische dendritische epidermale Zellen, plasmazytoide und myeloide dendritische Zellen zur Etablierung eines pro-inflammatorischen Zytokin- und Chemokinmilieus bei.

Als ein weiteres Charakteristikum der AD konnten in der Haut von betroffenen Patienten vermehrt Mastzellen und erhöhte Histaminkonzentrationen detektiert werden. Histamin ist ein wichtiger physiologischer Mediator und spielt eine zentrale Rolle bei Allergien und Entzündungen. Das biogene Amin vermittelt seine biologischen Effekte über vier bisher bekannte Histaminrezeptor-Subtypen, die durch eine gleichartige Struktur gekennzeichnet sind. Die vier Rezeptorsubtypen sind jedoch auf den unterschiedlichen Immunzellen ungleich stark exprimiert und weisen Rezeptor-spezifische Funktionen auf. Im Rahmen unserer Forschungsarbeit interessierte uns insbesondere die Rolle des Histamin-H4-Rezeptors (H4R), dessen Expression auf den Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems, die bei allergischen Entzündungen in der Haut eine Rolle spielen, von uns nachgewiesen werden konnte. In diesen Arbeiten konnten wir zeigen, dass der H4R auf verschiedenen Subpopulationen von humanen Antigen-präsentierenden Zellen sowie auf T-Zellen die Immunantwort durch Lenkung des Migrationsverhaltens sowie durch die gezielte Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen moduliert.

Die von uns erhobenen Daten unterstreichen die Hypothese, dass Histamin via H4R ursächlich zu den immunolo-

gischen Fehlregulationen, die die Entstehung der AD begünstigen, beiträgt.

Neben der immunologischen Interpretation der Entstehung der AD gewinnt die Überlegung, dass der Barrieredefekt, der bei trockener empfindlicher Haut über den Juckreiz-Kratz-Zirkel zur Entzündungsreaktion führt, zunehmend an Bedeutung. Epitheliale Barrieredefekte, die durch Mutationen in den Strukturproteinen Filaggrin, Involucrin oder durch eine veränderte Synthese der Hautlipide entstehen, erleichtern die Penetration von Mikroorganismen oder Allergenen und fördern ebenfalls die Entstehung der AD.

In einer frühen Studie konnten wir zeigen, dass Histamin via Histamin-H1-Rezeptor (H1R) die Barrierefunktion der Epidermis moduliert. In Keratinozytenkulturen und Hautbiopsien beobachteten wir nach selektiver Stimulation, dass der H1R die Induktion von Matrix-Metallo-Proteinase-9 und damit assoziiert den Abbau von basalen Membrankomponenten reguliert.

Histamin moduliert die Differenzierung der epidermalen Keratinozyten via H1R

In Zusammenarbeit mit unseren Kooperationspartnern Dr. Maria Gschwandtner und Prof. Dr. med. Erwin Tschachler, Abteilung für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich, wurde die Wirkung von Histamin via H1R auf den Differenzierungsprozess und auf die Hautbarrierefunktion analysiert. Es konnte in dieser Arbeit demonstriert werden, dass die Behandlung von primären Keratinozytenkulturen und 3D-Hautmodellen mit Histamin und selektiven H1R-Agonisten zu einer Reduktion der epidermalen Differenzierungsproteine Keratin 1/10, Filaggrin und Loricrin führt. Ebenso wurde die verminderte Expression der Proteinfamilien der „Tight-Junctions“ sowie der Desmosomen in den 3D-Hautmodellen beschrieben, wodurch die Barrierefunktion der Epidermis geschwächt wird. Dies konnte durch die erhöhte Penetration eines Fluoreszenz-markierten Tracermoleküls von der Oberfläche bis in die basalen Zellschichten der Epidermis in den Histamin-behandelten 3D-Hautmodellen eindrucksvoll bewiesen werden.

Histamin moduliert die Proliferation der epidermalen Keratinozyten via H4R und begünstigt so den chronisch-allergischen Haut-Phänotyp

Im chronischen Verlauf der AD entwickelt sich durch eine Verbreiterung des Stratum spinosum die sogenannte Akanthose, die durch Vergrößerung des Hautreliefs zum Erscheinungsbild der Lichenifikation führt. Die Verdickungen der Epidermis, die in den chronischen Läsionen evident sind, werden nur zum Teil einer durch TGF- α und GM-CSF induzierten Hyperproliferation zugeschrieben.

In einem weiteren Arbeitsschwerpunkt analysierten wir, inwieweit Histamin, insbesondere über den H4R, die morphologischen Veränderungen während der Chronifizierung der AD ebenso zu modulieren vermag.

In unseren Studien detektierten wir mit Hilfe der real-time PCR die Expression der mRNA des H1R und des H4R, aber nicht des H2R und des H3R auf normalen humanen Keratinozyten. Im weiteren Verlauf der Studie stimulierten wir die Keratinozytenkulturen mit Histamin oder dem selektiven H4R-Agonisten 4-Methylhistamin und verglichen die Proliferationsrate der Zellen unter Anwendung von zwei unterschiedlichen Proliferationsassays (MTT und Thymidininkorporation) mit den unstimulierten Zellen.

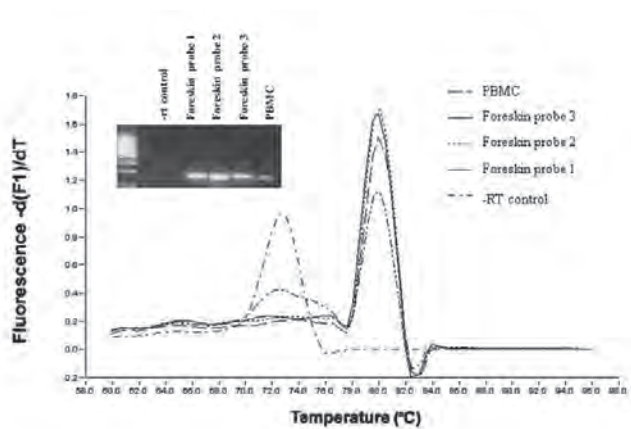


Abb. 1: Der Histamin-H4-Rezeptor ist auf normalen humanen Keratinozyten auf mRNA-Ebene exprimiert. Gezeigt sind die Schmelzkurve mit der spezifischen Schmelztemperatur von 79,50°C und ein Agarosegel mit der Bande von 130bp des H4R-Amplifikats.

Nach der Durchführung der Proliferationsassays zeigte sich, dass die Stimulation des H4R auf den normalen humanen Keratinozyten zu einer 1,5 bis 2-fach erhöhten Proliferationsrate führte. Die Rezeptorspezifität wurde durch Blockadeexperimente mit Antagonisten gegen den H1R, H2R und H4R überprüft. Der selektive H4R-Antagonist JNJ777120 erzielte im Gegensatz zu den anderen Rezeptorantagonisten eine wirkungsvolle Inhibition der durch 4-Methylhistamin induzierten Proliferation.

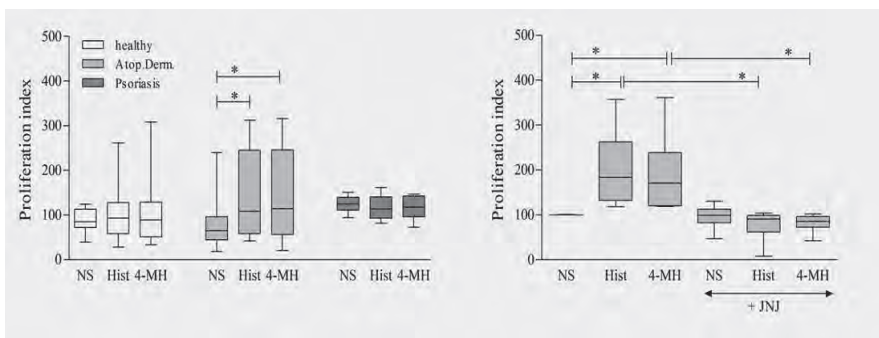


Abb. 2: Humane Keratinozyten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten mit Histamin (Hist) und 4-Methylhistamin (4-MH) stimuliert. Histamin- oder 4MH-Stimulation führt nach 48-stündiger Inkubation zu einer erhöhten Proliferationsrate. Dieser Effekt konnte erfolgreich durch Vorinkubation der Zellen mit dem selektiven H4R-Antagonisten JNJ777120 (JNJ) geblockt werden. NS=nicht stimuliert

Die Bedeutung des H4R für die Proliferation der Keratinozyten bestätigten wir durch Experimente mit der Keratinozytenzelllinie HaCaT (spontane immortalisierte Keratinozytenzelllinie). Für diese Untersuchungen wurden HaCaT-Zellen mit einem Plasmid, welches den H4R exprimiert, stabil transfiziert. Im Vergleich zu den nicht-transfizierten oder mit einem Kontrollvektor transfizierten Zellen konnten wir in den H4R-transfizierten Zellen eine deutlich erhöhte Proliferation detektieren, die auch hier mit dem selektiven H4R-Antagonisten erfolgreich geblockt werden konnte.

Für die Regeneration der Haut und Wundheilung sind die Hautstammzellen verantwortlich. Neben den epidermalen Stammzellen, die für die Regeneration der Schichten der Epidermis sorgen, sichern die multipotenten Haarfollikel-

Stammzellen die konstante Selbsterneuerung der Haarfollikel und regenerieren die Talgdrüsen sowie die Epidermis.

Die Methode, aus anagenen oder telogenen Haaren diese Haarfollikel-Stammzellen aus der äußeren epithelialen Wurzelscheide zu isolieren und somit von Patienten mit definierten Hautkrankheiten Keratinozytenkulturen anzulegen, konnte in unserem Labor erfolgreich etabliert werden. Unter Anwendung dieser Technik wurden Keratinozyten von Patienten mit AD sowie von Psoriasis-Patienten und Normalpersonen kultiviert.

Interessanterweise konnten wir eine erhöhte basale mRNA-Expression des H1R und des H4R auf den Keratinozyten der AD-Patienten im Vergleich zu den Keratinozyten der Psoriasis-Patienten oder der gesunden Kontrollen beobachten. Des Weiteren reagierten nur die Keratinozyten der AD-Patienten auf eine Stimulation des H4R mit einer gesteigerten Proliferation, die ebenfalls durch Vorinkubation mit H4R-Antagonisten geblockt wurde.

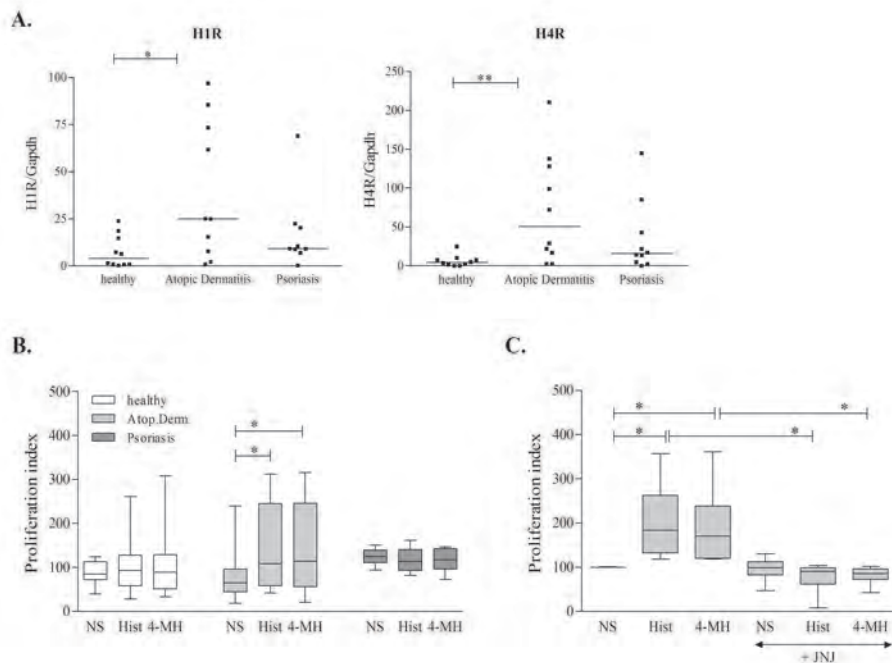


Abb. 3: Der Histamin-H1-Rezeptor und der Histamin-H4-Rezeptor sind auf Keratinozyten von AD-Patienten stärker exprimiert als auf den Zellen von Psoriasis-Patienten oder von gesunden Kontrollpersonen (A). Nur die Keratinozyten, die von AD-Patienten generiert wurden, reagieren auf eine H4R-Stimulation mit verstärkter Proliferation (B), die durch Vorinkubation mit dem H4R-Antagonisten JNJ777120 (JNJ) geblockt wurde (C). NS= nicht stimuliert, Hist=Histamin, * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, Mann-Whitney-Test (A), Wilcoxon matched pairs -signed-rank Test (B)

In einem anderen Proliferationsmodell konnten wir die beobachtete verstärkte Teilung der humanen AD-Keratinozyten via H4R und der H4R-transfizierten HaCaT-Zellen bestätigen. Nach Anlegen einer Keratinozyten-Monolayer-Kultur aus diesen Zellen mit hohem H4R-Expressionslevel wurde zentral ein Kratzer/Scratch (Wunde) gesetzt. Die Zellen wurden mit einem Fluoreszenzfarbstoff gefärbt und das Schließen des Kratzers/Scratches im Abstand von 24 Stunden fotografisch dokumentiert. Die Histamin-stimulierten Zellen verursachten einen schnelleren Verschluss des Kratzers/Scratches als die unstimulierten Zellen, was Rückschlüsse auf eine Histamin-induzierte vorschnelle Wundheilung durch verstärkte Migration und Proliferation der Zellen erlaubt.

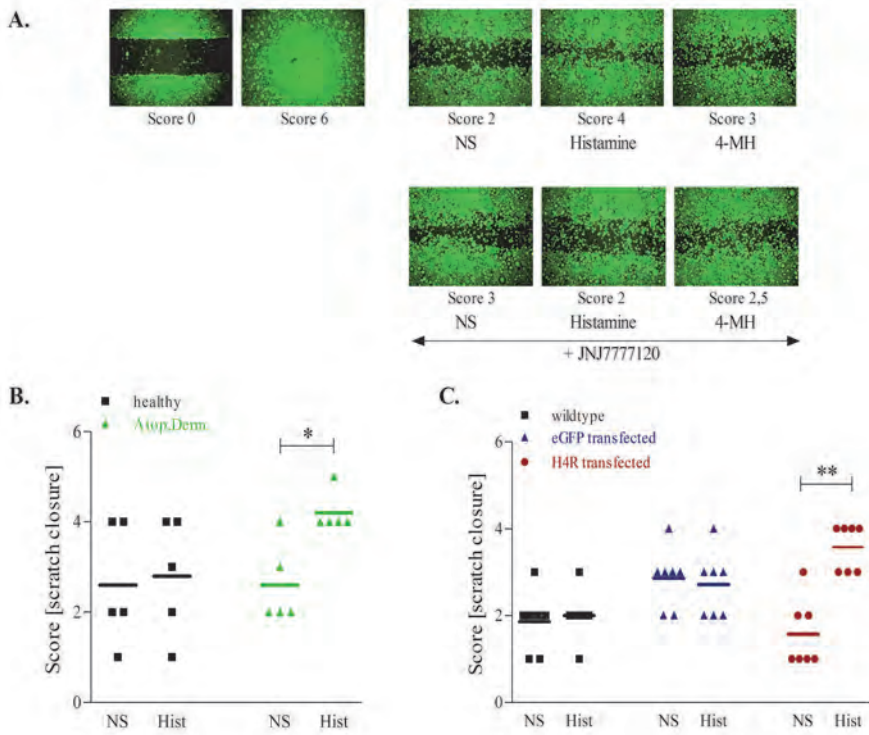


Abb. 4: Histamin induziert ein schnelles Schließen des Kratzers/Scratches in Keratinozyten-Monolayer-Kulturen mit hohem H4R-Expressionslevel (A und B) und in H4R-transfizierten HaCaT-Zellen (C). Dargestellt ist der Median, * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, gepaarter T-Test

Wachstum und Entwicklung der Epidermis durch Proliferation und Differenzierung der basalen epidermalen Stammzellen sind zwei stark vernetzte Prozesse, die sich in einer ausgewogenen Balance bewegen müssen. Eingriffe in diese Homöostase können zu Hyperproliferation oder zu einer gestörten terminalen Differenzierung führen und kennzeichnen das Hautbild chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten.

Überraschenderweise konnten wir in unseren Studien aufdecken, dass Histamin die Ausbildung der normalen Epidermis über zwei unterschiedliche Rezeptoren deregulieren kann. An Keratinozyten von gesunden Kontrollpersonen konnte via H1R die defekte Differenzierung und Schwächung der Barrierefunktion der Epidermis im 3D-Hautmodell gezeigt werden. Der H4R trägt zur vermehrten Teilung in Keratinozyten, die von AD-Patienten isoliert wurden, bei und fördert die Hyperproliferation.

Da der H1R ebenso auf den Keratinozyten von AD-Patienten hoch exprimiert ist, untersuchen wir aktuell, inwieweit die terminale Differenzierung und Barrierefunktion in Keratinozyten oder 3D-Hautmodellen aus diesen Zellen via H1R oder H4R moduliert wird. Jedoch weisen schon die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeiten darauf hin, dass in Zukunft die Blockade des H4R in Kombination mit dem H1R eine wirkungsvolle therapeutische Option in der Behandlung chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten darstellen könnte.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kietzmann, Manfred (Prof. Dr. med. vet.); Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover;

Bäumer, Wolfgang (Prof. Dr. med. vet.), Dip. ECVPT Assoc. Professor of Pharmacology MBS Department NCSU College of Veterinary Medicine Raleigh, NC 27607 USA; 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, Österreich; Stark, Holger (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf; Förderung: Janssen R&D, San Diego, USA; DFG: Gu434/5-2, EU: COST BM0806.

Weitere Forschungsprojekte

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE1289/8-2, AOBJ: 605622

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

KMU-Innovativ-10: Innovativer Therapieansatz mittels kombinatorischer Immunmodulation zur Behandlung der atopischen Dermatitis und anderer Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sterna Biologicals GmbH Co. KG, BMFZ Marburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 031A188

Entwicklung eines digitalen Dermatoskopiegerätes mit erweitertem Diagnoseumfang für das automatisierte Ganzkörper-Hautkrebs-Screening (HKS)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leibniz-Universität Hannover, Insitut für Informationsverarbeitung; Hochschule Hannover, Fakultät 1 - Elektro- und Informationstechnik; Georg-August-Universität, Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Göttingen; Hannoversches Zentrum für Optische Technologien; Lüllau Engineering GmbH, Lüneburg; Basys GmbH, Lüneburg; taberna pro medicum, Physik und Elektronik in der Medizintechnik GmbH, Lüneburg; Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117405FR1

Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Untersuchung der spezifischen T-Zell-Antwort auf Hausstaubmilbenallergene bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Förderung: Förderung: HiLF, MHH

Untersuchungen des Effekts von Pollenexpositionen in einem Expositionsraum auf die Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis (Neurop-Studie)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer ITEM; Förderung: Fraunhofer ITEM

In-vitro-Untersuchungen des Einflusses des IL-1 beta-Antagonisten Canakinumab auf die IL-22-Produktion von T-Zellen bei chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten nach Stimulation mit Staphylokokkenexotoxinen

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen siehe bei Klinik für Dermatologie, Allergologie u. Venerologie

Abstracts

2013 wurden 10 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 0511/532-6143 • E-Mail: hillemanns.peter@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/frauenklinik.html

- Keywords: Frauenheilkunde; Molekulare Gynäkologie; Gynäkologische Onkologie; Geburtshilfe; Pränatalmedizin; Reproduktionsmedizin; Präeklampsie; Schwangerschaftsdiabetes; Brustkrebs; Mammakarzinom; Eierstockkrebs; Ovarialkarzinom; Endometriumkarzinom; Gebärmutterhalskrebs; Zervixkarzinom; Hebammenwissenschaft; Genetische Epidemiologie; Tumorbilogie; Forschungszentrum.

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 Versorgung von Schwangeren mit vorausgegangenem Kaiserschnitt, zum Geburtsbeginn, 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 an der COST Action ISO907 teil. Unter dem Titel „Childbirth Cultures, Concerns, and Consequences: Creating a dynamic EU framework for optional maternity care (2010-2014)“ arbeiten derzeit verschiedene europäische Einrichtungen zusammen.

In der gynäkologischen Onkologie liegen unsere Schwerpunkte in der Erfassung und Auswertung des therapeutischen Ansprechens von Krebspatientinnen im Rahmen verschiedener klinischer Studien sowie in der Erforschung der molekularen Grundlagen gynäkologischer Tumorerkrankungen. Im Rahmen von Phase I-III Studien werden neue Chemotherapiekombinationen und zielgerichtete Therapien mit Biologicals sowohl in der adjuvanten als auch palliativen Erkrankungssituation überprüft. Über medikamentöse Therapiestudien hinaus werden innovative operative Therapiekonzepte im Rahmen von multizentrischen Studien untersucht. Zum einen wird die Bedeutung des Wächterlymphknotens zur Einschränkung der operativen Radikalität beim Mamma-, Zervix und Vulvakarzinom überprüft. Zum anderen wird in einer nationalen, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten multizentrischen Studie der Nutzen einer radikalen Lymphonodektomie bei radikal operiertem Ovarialkarzinom erforscht. Im Bereich der Diagnostik und Therapie von dysplastischen Veränderungen der Cervix uteri sind zusätzliche Forschungsprojekte etabliert. Prospektiv

untersucht wird derzeit die Wertigkeit einer Selbstuntersuchungsmethode zur Diagnostik der HPV-Infektion sowie neue immunzytologische und -histologische Parameter. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die photodynamische Farblasertherapie (PDT) als innovative, nicht-invasive Behandlungsmethode von dysplastischen Zellveränderungen an Portio und Vulva dar. Die Studienzentrale mehrerer internationaler Multicenter-Phase-II-Studien zur PDT ist in der Frauenklinik angesiedelt. Weiterhin wird der Nutzen neuer optischer und molekulargenetischer Methoden zur Diagnostik von Zervixdysplasien evaluiert.

Die Frauenklinik unterhält einen Laborbereich im Forschungszentrum/TPFZ, in dem Arbeitsgruppen mit den Schwerpunkten „Molekulare Gynäkologie“, „Molekulare Perinatalogie“ sowie „Biochemie und Tumorbologie“ 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 (Eierstockkrebs), des Endometriumkarzinoms (Krebs der Gebärmutter Schleimhaut) und des Zervixkarzinoms (Gebärmutterhalskrebs). Wissenschaftlerteams an der Frauenklinik sind Gründungsmitglieder mehrerer internationaler Konsortien, wie etwa des „Breast Cancer Association Consortiums“, und arbeiten mit zahlreichen internationalen Arbeitsgruppen im Rahmen von Forschungsprojekten der Europäischen Union, wie z.B. COGS („Collaborative Oncological Genetic Studies“), erfolgreich zusammen.

Forschungsprojekte

Rolle von Vitamin D in endothel-assoziierten Schwangerschaftspathologien

Das Schwangerschaftssyndrom Präeklampsie äußert sich klinisch durch einen neu auftretenden Bluthochdruck und eine Proteinurie in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Sie stellt einen der Hauptgründe für fetale und maternale Morbidität und Mortalität in Europa dar und ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse der Mutter und der Nachkommen verbunden.

Die endotheliale Dysfunktion ist ein Hauptmerkmal der Präeklampsie. Endotheliale Vorläuferzellen (endothelial progenitor cells, EPCs) und ihre Subpopulation endothelialer koloniebildender Zellen (endothelial colony forming cells, ECFC) sind an der Reparatur geschädigten Epithels und an der Bildung neuer Blutgefäße beteiligt.

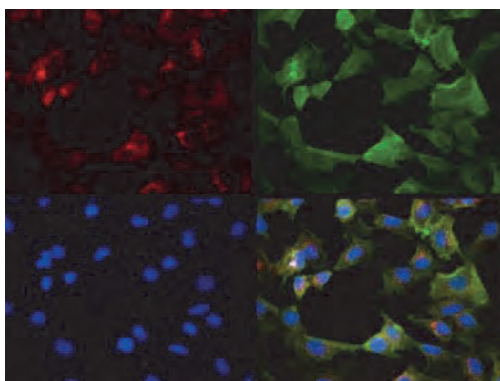


Abb. 1: Charakterisierung von ECFC durch Immunhistochemie. ECFC sind in der Lage, acetyliertes Low Density Lipoprotein (oben links) aufzunehmen sowie Lectin (oben rechts) zu binden. Zellkerne sind mittels DAPI (unten links) blau angefärbt. Overlay der verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffe (unten rechts, 2,5x Vergrößerung).

Eine verminderte Anzahl und eine verminderte Funktion von ECFCs ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Präeklampsie assoziiert. Effektive präventive oder prädiktive Strategien für die Präeklampsie existieren bis heute nicht, sodass die einzige effektive Behandlung die Entbindung ist.

Ein Vitamin D Mangel geht mit einem 5-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie einher. Die Mechanismen, die einen Vitamin D Mangel und die Präeklampsie verbinden, sind unklar.

Eigene erste Arbeiten hatten einen unterstützenden Effekt von Vitamin D auf endotheliale Funktion angezeigt. Wir konnten zeigen, dass Vitamin D die Proliferation, Migration und Tubulus-Bildung von ECFCs durch eine Steigerung der VEGF Genexpression positiv beeinflusst. In unseren Folgeuntersuchungen stellten wir nun zwei Hypothesen auf:

1. Die Funktion humaner fetaler ECFCs in Kultur wird durch pathogene Faktoren, wie sie bei Präeklampsie vorkommen, supprimiert.

2. Humane fetale ECFCs aus präeklampsischen Schwangerschaften weisen schlechtere endotheliale Eigenschaften im Vergleich zu fetalen ECFCs aus gesunden Schwangerschaften auf.

Dazu wurden ECFCs aus Nabelschnurblut nach normalen Schwangerschaften mit Geburt um den errechneten Geburtstermin isoliert und in Kultur expandiert. Villöse plazentare Zottenbäumchen aus unkomplizierten Schwangerschaften wurden in Explantatkultur bei 2% (hypoxisch), 8% (normoxisch) oder 21% (hyperoxisch) O₂ für 48 h gehalten und das zellfreie Inkubationsmedium gesammelt. Maternales Serum wurde von jeweils 12 gesunden und 12 Frauen mit Präeklampsie gesammelt. Migrations- und Angiogenese-Assays wurden entweder mit Inkubationsmedium oder Serum (5% v/v), in An- oder Abwesenheit von 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ (10 nM) durchgeführt. Die Spezifität der beobachteten Effekte wurde durch chemische Blockade des Vitamin D Rezeptors (VDR) mit dem VDR Antagonisten Pyridoxal-5-Phosphat (0,5 mM) oder der VEGF Signalkaskade mit SU5416 (0,5 µM) sowie durch VDR spezifische siRNA, getestet. In analogen Versuchen wurden fetale ECFCs aus gesunden und präeklampsischen Schwangerschaften in An- und Abwesenheit von Vitamin D inkubiert.

Wir konnten folgende Beobachtungen machen

1. Die Behandlung mit physiologischen 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ Konzentrationen kehrte die negative Wirkung auf die Migration und Tubulusbildung von ECFCs als Antwort auf präeklampsisches Serum oder hypo- und hyperoxisches plazentares Inkubationsmedium um. Durch Silencing des VDR mit siRNA, Blockade des VDR durch Pyridoxal-5-Phosphat oder Blockierung des VEGF Signalwegs durch SU5416 wurden die Funktionen der ECFCs reduziert. Jedoch konnte durch Behandlung mit Vitamin D dieser Effekt aufgehoben werden.
2. Fetale ECFCs aus präeklampsischen Schwangerschaften bildeten weniger Kolonien und Tubuli, hatten längere Populationsverdopplungszeiten und zeigten eine geringere Migration im Vergleich zu ECFCs aus gesunden Schwangerschaften [Abbildung 2]. In Anwesenheit von 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ verbesserten sich die Funktionen deutlich und waren dann vergleichbar mit denen aus normalen Schwangerschaften. Auch hier führte die Blockade des VDR oder des VEGF Signalwegs zu einer verminderten angiogenen Kapazität, die teilweise durch 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ wiederhergestellt wurde.

In diesem durch hochschulinterne Leistungsförderung unterstützten Projekt zeigen wir somit, dass Vitamin D in physiologisch relevanten Konzentrationen signifikant die Migration und Tubulusbildung von ECFCs in Kultur unterstützt und die negativen Effekte bei Exposition gegenüber Präeklampsie-assoziierten Faktoren minimiert. Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls eine Dysfunktion fetaler ECFCs aus präeklampsischen Schwangerschaften. Dieses könnte zu dem erhöhten kardiovaskulären Risiko der Nachkommen von Müttern mit Präeklampsie beitragen. In diesem Zusammenhang scheint Vitamin D₃ eine neutralisierende Wirkung zu haben und möglicherweise als präventives Agens fungieren. Wir folgern, dass ein adäquater Vitamin D Status plazentare und endotheliale Reaktionen und den Schwangerschaftsausgang positiv beeinflusst.

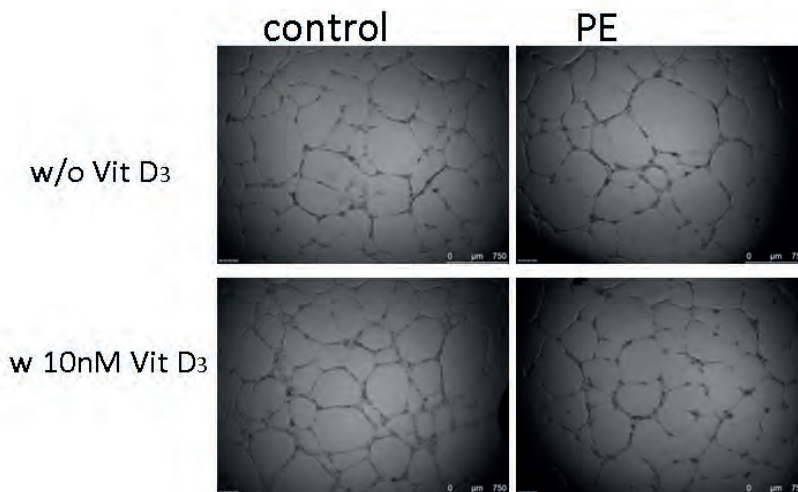
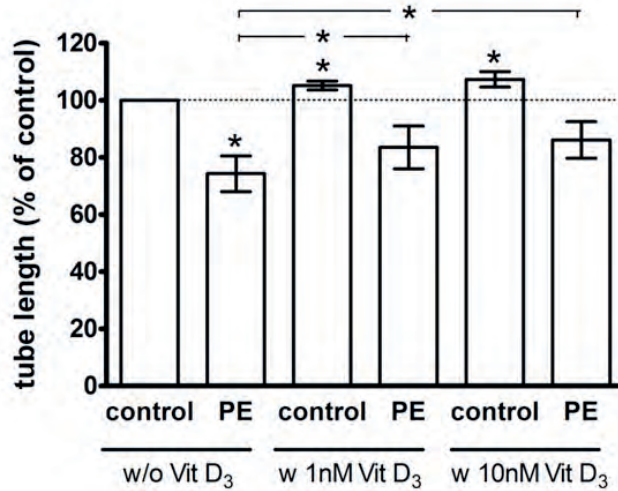


Abb. 2: Einfluss von Präeklampsie (PE) und 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ auf die Tubulusbildung. Die durchschnittliche Gesamttubulus-Länge per Gesichtsfeld wurde nach 14 h Inkubation bestimmt (2.5 x Vergrößerung). Die Daten werden als Prozente der Kontrollgruppe ± SEM dargestellt.

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute (Profs. Roberts, Powers); Förderung: DFG, HiLF, MHH

Weitere Forschungsprojekte

Molekulare Ursachen für Dysplasien und Karzinome der Cervix uteri

■ Projektleitung: Dörck-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, Deutsche Studiengruppe Kolposkopie; Förderung: Bruno- und Helene Jöster Stiftung

Früherkennung des Zervixkarzinoms durch Selbstabnahme auf Humane Papillomvirus-DNA

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Genetische Prädiktoren des Therapieerfolgs bei Patientinnen mit Brustkrebs

■ Projektleitung: Park-Simon, Tjung-Won (Prof. Dr. med.), Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: 5 regionale Frauenkliniken; Förderung: Claudia von Schilling Foundation

Molekulare Epidemiologie des Mammakarzinoms

■ 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

Therapieinduzierte Signalwege in triple-negativen Brusttumorzellen

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Strahlentherapie, MHH; Förderung: Industriemittel

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

Funktionelle Charakterisierung der RAD50-Defizienz

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Experimentelle Hämatologie, MHH, Schindler, Detlev (Prof. Dr. med), Universität Würzburg, Lavin, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Brisbane, Gatti, Richard (Prof. Dr. med.), Universität Los Angeles.; Förderung: NHMRC

Die Rolle von Adenosin bei der Regulation der plazentaren Entwicklung sowie plazentarer Funktionen

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute, Powers, Roberts (Prof.); Förderung: DFG

Bedeutung von Adenosin bei der Regulation der Trophoblastenmigration und -invasion

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute, Powers, Roberts (Prof.); Förderung: EU- Marie Curie Actions

Untersuchungen zum Einfluss von Vitamin D auf Eigenschaften von endothelialen Vorläuferzellen und reifen Endothelzellen

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.), Grundmann, Magdalena (Dr. med.); Kooperationspartner: University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute, Prof. Hubel; Förderung: HiLF, MHH

Charakterisierung eines kleinzelligen Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ in vitro und in vivo

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Nds. Krebsgesellschaft

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

E6-AP als therapeutischer Marker bei HPV-infizierten Frauen

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Industriemittel

Kultivierung und Charakterisierung humaner mesenchymaler Stammzellen

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Nds. Krebsgesellschaft

OptiBIRTH- Improving the organisation of maternal health service delivery, and optimising childbirth, by increasing vaginal birth after caesarean section through enhanced women-centred care

■ Projektleitung: Groß, Mechthild (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Begley, Cecily (Prof.), Trinity College Dublin; Förderung: Europäische Union

Interventionskaskaden während des Gebärens

■ Projektleitung: Groß, Mechthild (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Petersen, Antje (Dr. med.), Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin MHH; Förderung: DFG

Neuroscience on Barriers in Development (NEUROBID)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Bueter, W., Brinkhaus, W., Stangel, M., Moharreggh-Khiabani, D., Skripuletz, T.; Kooperationspartner: 10 europäische universitäre und industrielle Partner, 1 australischer Partner; Förderung: Europäische Union

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, für die MHH Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Förderung: Europäische Union

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), gemeinsam mit Leviton, A., Boston; Förderung: National Institute for Neurological Disorders and Stroke

Circulating Biomarkers and Retinopathy of Prematurity

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Förderung: National Institute for Health/ National Eye Institute

Neuregulin als Neuroprotektans bei Frühgeborenen

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), gemeinsam mit Dammann, C., Bueter, W., Hoffmann, I.; Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Neurologie MHH

Untersuchungen zur Nachbetreuung von Frauen nach Präeklampsie und Gestationsdiabetes

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.)

Exploration of the effect of hyperglycemia and diabetes on fetal endothelial health and the potential of vitamin D to prevent endothelial injury

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: Das, Anibh Martin (Prof. Dr. rer. med.), Kinderklinik MHH

Originalpublikationen

Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R, Zhao FH, Hillemanns P, Anttila A Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(2):172-183

Bartholomew J, Martin CR, Allred E, Chen ML, Ehrenkranz RA, Dammann O, Leviton A Risk Factors and Correlates of Neonatal Growth Velocity in Extremely Low Gestational Age Newborns. *The ELGAN Study. Neonatology* 2013;104(4):298-304

Beckmeier L, Klappdor R, Soergel P, Kundu S, Hillemanns P, Hertel H Evaluation of active camera control systems in gynecological

surgery: construction, handling, comfort, surgeries and results. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(2):341-348

Bogdanova N, Dörk T Molecular genetics of breast and ovarian cancer: recent advances and clinical implications. *Balkan J Med Genet* 2012;15(Suppl):75-80

Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, Beesley J, Michailidou K, Tyrer JP, Edwards SL, Pickett HA, Shen HC, Smart CE, Hillman KM, Mai PL, Lawrenson K, Stutz MD, Lu Y, Karevan R, Woods N, Johnston RL, French JD, Chen X, Weischer M, Nielsen SF, Maranian MJ, Ghousaini M, Ahmed S, Baynes C, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, McGuffog L, Barrowdale D, Lee A, Healey S, Lush M, Tessier DC,

Vincent D, Bacot F, Australian Cancer Study, Australian Ovarian Cancer Study, Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab), Gene Environment Interaction and Breast Cancer (GENICA), Swedish Breast Cancer Study (SWE-BRCA), Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), Epidemiological study of BRCA1 & BRCA2 Mutation Carriers (EMBRACE), Genetic Modifiers of Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers (GEMO), Vergote I, Lambrechts S, Despierre E, Risch HA, Gonzalez-Neira A, Rossing MA, Pita G, Doherty JA, Alvarez N, Larson MC, Fridley BL, Schoof N, Chang-Claude J, Cicek MS, Peto J, Kalli KR, Broeks A, Armasu SM, Schmidt MK, Braaf LM, Winterhoff B, Nevanlinna H, Konecny GE, Lambrechts D, Rogmann L, Guenel P, Teoman A, Milne RL, Garcia JJ, Cox A, Shridhar V, Burwinkel B, Marme F, Hein R, Sawyer EJ, Haiman CA, Wang-Gohrke S, Andrlus IL, Moysich KB, Hopper JL, Odunsi K, Lindblom A, Giles GG, Brenner H, Simard J, Lurie G, Fasching PA, Carney ME, Radice P, Wilkens LR, Swerdlow A, Goodman MT, Brauch H, Garcia-Closas M, Hillemanns P, Winqvist R, Durst M, Devilee P, Runnebaum I, Jakubowska A, Lubinski J, Mannermaa A, Butzow R, Bogdanova NV, Dörk T, Pelttari LM, Zheng W, Leminen A, Anton-Culver H, Bunker CH, Kristensen V, Ness RB, Muir K, Edwards R, Meindl A, Heitz F, Matsuo K, du Bois A, Wu AH, Harter P, Teo SH, Schwaab I, Shu XO, Blot W, Hosono S, Kang D, Nakanishi T, Hartman M, Yatabe Y, Hamann U, Karlan BY, Sangrajrang S, Kjaer SK, Gaborieau V, Jensen A, Eccles D, Hogdall E, Shen CY, Brown J, Woo YL, Shah M, Azmi MA, Luben R, Omar SZ, Czene K, Vierkant RA, Nordestgaard BG, Flyger H, Vachon C, Olson JE, Wang X, Levine DA, Rudolph A, Weber RP, Flesch-Janys D, Iversen E, Nickels S, Schildkraut JM, Silva Idos S, Cramer DW, Gibson L, Terry KL, Fletcher O, Vitonis AF, van der Schoot CE, Poole EM, Hogervorst FB, Tworoger SS, Liu J, Bandera EV, Li J, Olson SH, Humphreys K, Orlov I, Blomqvist C, Rodriguez-Rodriguez L, Aittomäki K, Salvesen HB, Muranen TA, Wik E, Brouwers B, Krakstad C, Wauters E, Halle MK, Wildiers H, Kiemeny LA, Mulot C, Aben KK, Laurent-Puig P, Altena AM, Truong T, Massuger LF, Benitez J, Pejovic T, Perez JJ, Hoatlin M, Zamora MP, Cook LS, Balasubramanian SP, Kelemen LE, Schneeweiss A, Le ND, Sohn C, Brooks-Wilson A, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Cybulski C, Henderson BE, Menkiszak J, Schumacher F, Wentzensen N, Le Marchand L, Yang HP, Mulligan AM, Glendon G, Engelholm SA, Knight JA, Hogdall CK, Apicella C, Gore M, Tsimiklis H, Song H, Southey MC, Jager A, den Ouweland AM, Brown R, Martens JW, Flanagan JM, Kriege M, Paul J, Margolin S, Siddiqui N, Severi G, Whittemore AS, Baglietto L, McGuire V, Stegmaier C, Sieh W, Müller H, Arndt V, Labreche F, Gao YT, Goldberg MS, Yang G, Dumont M, McLaughlin JR, Hartmann A, Ekici AB, Beckmann MW, Phelan CM, Lux MP, Permuth-Wey J, Peissel B, Sellers TA, Ficarazzi F, Barile M, Zogas A, Ashworth A, Gentry-Maharaj A, Jones M, Ramus SJ, Orr N, Menon U, Pearce CL, Bruning T, Pike MC, Ko YD, Lissowska J, Figueroa J, Kupryjanczyk J, Chanock SJ, Dansonka-Mieszkowska A, Jukkola-Vuorinen A, Rzepecka IK, Pylkas K, Bidzinski M, Kauppila S, Hollestelle A, Seynaeve C, Tollenaar RA, Durda K, Jaworska K, Hartikainen JM, Kosma VM, Kataja V, Antonenkova NN, Long J, Shrubsole M, Deming-Halverson S, Lophatananon A, Siriwanarangsarn P, Stewart-Brown S, Ditsch N, Lichtner P, Schmutzler RK, Ito H, Iwata H, Tajima K, Tseng CC, Stram DO, van den Berg D, Yip

CH, Ikram MK, Teh YC, Cai H, Lu W, Signorello LB, Cai Q, Noh DY, Yoo KY, Miao H, Iau PT, Teo YY, McKay J, Shapiro C, Ademuyiwa F, Fountzilias G, Hsiung CN, Yu JC, Hou MF, Healey CS, Luccarini C, Peock S, Stoppa-Lyonnet D, Peterlongo P, Rebbeck TR, Piedmonte M, Singer CF, Friedman E, Thomassen M, Offit K, Hansen TV, Neuhausen SL, Szabo CI, Blanco I, Garber J, Narod SA, Weitzel JN, Montagna M, Olah E, Godwin AK, Yannoukakos D, Goldgar DE, Caldes T, Imyanitov EN, Tihomirova L, Arun BK, Campbell I, Mensenkamp AR, van Asperen CJ, van Roozendaal KE, Meijers-Heijboer H, Collee JM, Oosterwijk JC, Hoening MJ, Rookus MA, van der Luijt RB, Os TA, Evans DG, Frost D, Fineberg E, Barwell J, Walker L, Kennedy MJ, Platte R, Davidson R, Ellis SD, Cole T, Bressac-de Paillerets B, Buecher B, Damiola F, Faivre L, Frenay M, Sinilnikova OM, Caron O, Giraud S, Mazoyer S, Bonadona V, Caux-Moncoutier V, Toloczko-Grabarek A, Gronwald J, Byrski T, Spurdle AB, Bonanni B, Zaffaroni D, Giannini G, Bernard L, Dolcetti R, Manoukian S, Arnold N, Engel C, Deissler H, Rhiem K, Niederacher D, Plendl H, Sutter C, Wappenschmidt B, Borg A, Melin B, Rantala J, Soller M, Nathanson KL, Domchek SM, Rodriguez GC, Salani R, Kaulich DG, Tea MK, Paluch SS, Laitman Y, Skytte AB, Kruse TA, Jensen UB, Robson M, Gerdes AM, Ejlersten B, Foretova L, Savage SA, Lester J, Soucy P, Kuchenbaecker KB, Olswold C, Cunningham JM, Slager S, Pankratz VS, Dicks E, Lakhani SR, Couch FJ, Hall P, Monteiro AN, Gayther SA, Pharoah PD, Reddel RR, Goode EL, Greene MH, Easton DF, Berchuck A, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, Dunning AM Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet* 2013;45(4):371-384

Charbonneau B, Block MS, Bamlet WR, Vierkant RA, Kalli KR, Fogarty Z, Rider DN, Sellers TA, Tworoger SS, Poole E, Risch HA, Salvesen HB, Kiemeny LA, Baglietto L, Giles GG, Severi G, Trabert B, Wentzensen N, Chenevix-Trench G, Whittemore AS, Sieh W, Chang-Claude J, Bandera EV, Orlov I, Terry K, Goodman MT, Thompson PJ, Cook LS, Rossing MA, Ness RB, Narod SA, Kupryjanczyk J, Lu K, Butzow R, Dörk T, Pejovic T, Campbell I, Le ND, Bunker CH, Bogdanova N, Runnebaum IB, Eccles DM, Paul J, Wu AH, Gayther SA, Hogdall E, Heitz F, Kaye SB, Karlan BY, Anton-Culver H, Gronwald J, Hogdall CK, Lambrechts D, Fasching PA, Menon U, Schildkraut J, Pearce CL, Levine DA, Kruger Kjaer S, Cramer D, Flanagan JM, Phelan CM, Brown R, Massuger LF, Song H, Doherty JA, Krakstad C, Liang D, Odunsi K, Berchuck A, Jensen A, Lubinski J, Nevanlinna H, Bean YT, Lurie G, Ziogas A, Walsh C, Despierre E, Brinton L, Hein A, Rudolph A, Dansonka-Mieszkowska A, Olson SH, Harter P, Tyrer J, Vitonis AF, Brooks-Wilson A, Aben KK, Pike MC, Ramus SJ, Wik E, Cybulski C, Lin J, Sucheston L, Edwards R, McGuire V, Lester J, du Bois A, Lundvall L, Wang-Gohrke S, Szafron LM, Lambrechts S, Yang HP, Beckmann MW, Pelttari LM, van Altena AM, Van Den Berg D, Halle M, Gentry-Maharaj A, Schwaab I, Chandran U, Menkiszak J, Ekici AB, Wilkens LR, Leminen A, Modugno F, Friel G, Rothstein JH, Vergote I, Garcia-Closas M, Hildebrandt MA, Sobiczewski P, Kelemen LE, Pharoah PD, Moysich K, Knutson KL, Cunningham JM, Fridley BL, Goode EL Risk of Ovarian Cancer and the NF-kappaB Pathway: Genetic association with IL1A and TNFSF10. *Cancer Res* 2014;74(3):852-861

Darashchouk N, Koepsell B, Bogdanova N, von Versen-Höyneck

F Adenosine A2B receptors induce proliferation, invasion and activation of cAMP response element binding protein (CREB) in trophoblast cells. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14(1):2

du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, Kommos F, Schmalfeldt B, Hilpert F, Fehm T, Burges A, Meier W, Hillemanns P, Hanker L, Hasenburg A, Strauss HG, Hellriegel M, Wimberger P, Keyver-Paik MD, Baumann K, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D, Pfisterer J, Schröder W, Münstedt K, Richter B, Kommos S, Hauptmann S Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49(8):1905-1914

Earp MA, Kelemen LE, Magliocco AM, Swenerton KD, Chenevix-Trench G, Australian Cancer Study, Australian Ovarian Cancer Study Group, Lu Y, Hein A, Ekici AB, Beckmann MW, Fasching PA, Lambrechts D, Despiere E, Vergote I, Lambrechts S, Doherty JA, Rossing MA, Chang-Claude J, Rudolph A, Friel G, Moysich KB, Odunsi K, Sucheston-Campbell L, Lurie G, Goodman MT, Carney ME, Thompson PJ, Runnebaum IB, Durst M, Hillemanns P, Dörk T, Antonenkova N, Bogdanova N, Leminen A, Nevanlinna H, Peltari LM, Butzow R, Bunker CH, Modugno F, Edwards RP, Ness RB, du Bois A, Heitz F, Schwaab I, Harter P, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall CK, Hogdall E, Lundvall L, Sellers TA, Fridley BL, Goode EL, Cunningham JM, Vierkant RA, Giles GG, Baglietto L, Severi G, Southey MC, Liang D, Wu X, Lu K, Hildebrandt MA, Levine DA, Bisogna M, Schildkraut JM, Iversen ES, Weber RP, Berchuck A, Cramer DW, Terry KL, Poole EM, Tworoger SS, Bandera EV, Chandran U, Orlov I, Olson SH, Wik E, Salvesen HB, Bjorge L, Halle MK, van Altena AM, Aben KK, Kiemeny LA, Massuger LF, Pejovic T, Bean YT, Cybulski C, Gronwald J, Lubinski J, Wentzensen N, Brinton LA, Lissowska J, Garcia-Closas M, Dicks E, Dennis J, Easton DF, Song H, Tyrer JP, Pharoah PD, Eccles D, Campbell IG, Whittemore AS, McGuire V, Sieh W, Rothstein JH, Flanagan JM, Paul J, Brown R, Phelan CM, Risch HA, McLaughlin JR, Narod SA, Ziogas A, Anton-Culver H, Gentry-Maharaj A, Menon U, Gayther SA, Ramus SJ, Wu AH, Pearce CL, Pike MC, Dansonka-Mieszkowska A, Rzepecka IK, Szafron LM, Kupryjanczyk J, Cook LS, Le ND, Brooks-Wilson A, On behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium. Genome-wide association study of subtype-specific epithelial ovarian cancer risk alleles using pooled DNA. *Hum Genet* 2013;DOI: 10.1007/s00439-013-1383-3

Farrokh A, Wojcinski S, Degenhardt F Evaluation of Real-Time Tissue Sono-elastography in the Assessment of 214 Breast Lesions: Limitations of This Method Resulting from Different Histologic Subtypes, Tumor Size and Tumor Localization. *Ultrasound Med Biol* 2013;39(12):2264-2271

Freitag L, von Kaisenberg C, Kreipe H, Hussein K Expression analysis of leukocytes attracting cytokines in chronic histiocytic intervillositis of the placenta. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(6):1103-1111

French JD, Ghousaini M, Edwards SL, Meyer KB, Michailidou K, Ahmed S, Khan S, Maranian MJ, O'Reilly M, Hillman KM, Betts JA, Carroll T, Bailey PJ, Dicks E, Beesley J, Tyrer J, Maia AT, Beck A, Knoblach NW, Chen C, Kraft P, Barnes D, Gonzalez-Neira A, Alonso MR, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini

C, Baynes C, Conroy D, Dennis J, Bolla MK, Wang Q, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Cornelissen S, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Fasching PA, Loehberg CR, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos Santos Silva I, Johnson N, Aitken Z, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Menegaux F, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Zamora MP, Arias Perez JI, Benitez J, Anton-Culver H, Brenner H, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Lichtner P, Schmutzler RK, Engel C, Brauch H, Hamann U, Justenhoven C, GENICA Network, Aaltonen K, Heikkilä P, Aittomäki K, Blomqvist C, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Sueti A, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, kConFab Investigators, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Lambrechts D, Peeters S, Smeets A, Floris G, Chang-Claude J, Rudolph A, Nickels S, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Sardella D, Couch FJ, Wang X, Pankratz VS, Lee A, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, Ng CH, Vithana EN, Kristensen V, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Winquist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Devilee P, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Klevbring D, Schoof N, Hoening MJ, Martens JW, Collee JM, Tilanus-Linthorst M, Hall P, Li J, Liu J, Humphreys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cox A, Balasubramanian SP, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Pharoah PD, Healey CS, Shah M, Pooley KA, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Hartman M, Miao H, Sng JH, Sim X, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, McKay J, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukacos D, Godwin AK, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Chen ST, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Ponder BA, Nevanlinna H, Brown MA, Chenevix-Trench G, Easton DF, Dunning AM Functional Variants at the 11q13 Risk Locus for Breast Cancer Regulate Cyclin D1 Expression through Long-Range Enhancers. *Am J Hum Genet* 2013;92(4):489-503

Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, Michailidou K, Schmidt MK, Brook MN, Orr N, Rhee SK, Riboli E, Feigelson HS, Le Marchand L, Buring JE, Eccles D, Miron P, Fasching PA, Brauch H, Chang-Claude J, Carpenter J, Godwin AK, Nevanlinna H, Giles GG, Cox A, Hopper JL, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Dicks E, Howat WJ, Schoof N, Bojesen SE, Lambrechts D, Broeks A, Andrulis IL, Guenel P, Burwinkel B, Sawyer EJ, Hollestelle A, Fletcher O, Winquist R, Brenner H, Mannermaa A, Hamann U, Meindl A, Lindblom A, Zheng W, Devilee P, Goldberg MS, Lubinski J, Kristensen V, Swerdlow A, Anton-Culver H, Dörk T, Muir K, Matsuo K, Wu AH, Radice P, Teo SH, Shu XO, Blot W, Kang D, Hartman M, Sangrajrang S, Shen CY, Southey MC, Park DJ, Hammet F, Stone J, Veer LJ, Rutgers EJ, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Peto J, Schrauder MG, Ekici AB, Beckmann MW, Dos Santos Silva I, Johnson N, Warren H, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Truong T, Laurent-Puig P, Kerbrat P, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Perez JI, Menendez P, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Lichtner P, Lochmann M, Justenhoven C, Ko YD, Gene ENvironmental Interaction and breast

- CAncer (GENICA) Network, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Greco D, Heikkinen T, Ito H, Iwata H, Yatabe Y, Antonenkova NN, Margolin S, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Balleine R, KConFab Investigators, Tseng CC, Berg DV, Stram DO, Neven P, Dieudonne AS, Leunen K, Rudolph A, Nickels S, Flesch-Janys D, Peterlongo P, Peissel B, Bernard L, Olson JE, Wang X, Stevens K, Severi G, Baglietto L, McLean C, Coetzee GA, Feng Y, Henderson BE, Schumacher F, Bogdanova NV, Labreche F, Dumont M, Yip CH, Taib NA, Cheng CY, Shrubsole M, Long J, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Kriege M, Hoening MJ, van den Ouweland AM, van Deurzen CH, Lu W, Gao YT, Cai H, Balasubramanian SP, Cross SS, Reed MW, Signorello L, Cai Q, Shah M, Miao H, Chan CW, Chia KS, Jakubowska A, Jaworska K, Durda K, Hsiung CN, Wu PE, Yu JC, Ashworth A, Jones M, Tessier DC, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Vincent D, Bacot F, Ambrosone CB, Bandera EV, John EM, Chen GK, Hu JJ, Rodriguez-Gil JL, Bernstein L, Press MF, Ziegler RG, Millikan RM, Deming-Halverson SL, Nyante S, Ingles SA, Waisfisz Q, Tsimiklis H, Makalic E, Schmidt D, Bui M, Gibson L, Müller-Myhsok B, Schmutzler RK, Hein R, Dahmen N, Beckmann L, Aaltonen K, Czene K, Irwanto A, Liu J, Turnbull C, Familial Breast Cancer Study (FBCS), Rahman N, Meijers-Heijboer H, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, stralian Breast Cancer Tissue Bank (ABCTB) Investigators, Olswold C, Slager S, Pilarski R, Ademuyiwa F, Konstantopoulou I, Martin NG, Montgomery GW, Slamon DJ, Rauh C, Lux MP, Jud SM, Bruning T, Weaver J, Sharma P, Pathak H, Tapper W, Gerty S, Durcan L, Trichopoulos D, Tumino R, Peeters PH, Kaaks R, Campa D, Canzian F, Weiderpass E, Johansson M, Khaw KT, Travis R, Clavel-Chapelon F, Kolonel LN, Chen C, Beck A, Hankinson SE, Berg CD, Hoover RN, Lissowska J, Figueroa JD, Chasman DJ, Gaudet MM, Diver WR, Willett WC, Hunter DJ, Simard J, Benitez J, Dunning AM, Sherman ME, Chenevix-Trench G, Chanock SJ, Hall P, Pharoah PD, Vachon C, Easton DF, Haiman CA, Kraft P Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet* 2013;45(4):392-398
- Gaudet MM, Kuchenbaecker KB, Vijai J, Klein RJ, Kirchoff T, McGuffog L, Barrowdale D, Dunning AM, Lee A, Dennis J, Healey S, Dicks E, Soucy P, Sinilnikova OM, Pankratz VS, Wang X, Eldridge RC, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Hogervorst FB, Peock S, Stoppa-Lyonnet D, KConFab Investigators, Peterlongo P, Schmutzler RK, Nathanson KL, Piedmonte M, Singer CF, Thomassen M, Ontario Cancer Genetics Network, Hansen TV, Neuhausen SL, Blanco I, Greene MH, Garber J, Weitzel JN, Andrulis IL, Goldgar DE, D'Andrea E, Caldes T, Nevanlinna H, Osorio A, van Rensburg EJ, Arason A, Rennett G, van den Ouweland AM, van der Hout AH, Kets CM, Aalfs CM, Wijnen JT, Ausems MG, HEBON, EMBRACE, Frost D, Ellis S, Fineberg E, Platte R, Evans DG, Jacobs C, Adlard J, Tischkowitz M, Porteous ME, Damiola F, GEMO Study Collaborators, Golmard L, Barjhoux L, Longy M, Belotti M, Ferrer SF, Mazoyer S, Spurde AB, Manoukian S, Barile M, Genuardi M, Arnold N, Meindl A, Sutter C, Wappenschmidt B, Domchek SM, Pfeiler G, Friedman E, Jensen UB, Robson M, Shah S, Lazaro C, Mai PL, Benitez J, Southey MC, Schmidt MK, Fasching PA, Peto J, Humphreys MK, Wang Q, Michailidou K, Sawyer EJ, Burwinkel B, Guenel P, Bojesen SE, Milne RL, Brenner H, Lochmann M, GENICA Network, Aittomaki K, Dörk T, Margolin S, Mannermaa A, Lambrechts D, Chang-Claude J, Radice P, Giles GG, Haiman CA, Winquist R, Devillee P, Garcia-Closas M, Schoof N, Hoening MJ, Cox A, Pharoah PD, Jakubowska A, Orr N, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Hall P, Couch FJ, Simard J, Altshuler D, Easton DF, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Offit K Identification of a BRCA2-Specific Modifier Locus at 6p24 Related to Breast Cancer Risk. *PLoS Genet* 2013;9(3):e1003173
- Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Kaufmann M, Boyle F, Buzzdar AU, Fumoleau P, Gradishar W, Martin M, Moy B, Piccart-Gebhart M, Pritchard KI, Lindquist D, Chavarri-Guerra Y, Aktan G, Rappold E, Williams LS, Finkelstein DM, TEACH investigators. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):88-96
- Gross MM, Frömke C, Hecker H The timing of amniotomy, oxytocin and neuraxial analgesia and its association with labour duration and mode of birth. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(1):41-48
- Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, Tsikas D, Jordan J, Lichtiginghagen R, von Kaisenberg CS, Struman I, Bovy N, Sliwa K, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108(4):366-013-0366-9. Epub 2013 Jun 28
- Heidrich MB, Wenzel D, von Kaisenberg CS, Schippert C, von Versen-Höyneck FM Preeclampsia and long-term risk of cardiovascular disease: what do obstetrician-gynecologists know? *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:61-2393-13-61
- Hertel H, Soergel P, Muecke J, Schneider M, Papendorf F, Laenger F, Gratz KF, Hillemanns P Is there a place for sentinel technique in treatment of vaginal cancer?: feasibility, clinical experience, and results. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(9):1692-1698
- Hillemanns P, Jentschke M, Evans TG, Soergel P, Hass R Detection of E6-AP as a potential therapeutic target in cervical specimen of HPV-infected women. *Arch Gynecol Obstet* 2013;DOI: 10.1007/s00404-013-3120-5
- Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P Evaluation of a multiplex real time PCR assay for the detection of human, papillomavirus infections on self-collected cervicovaginal lavage samples. *J Virol Methods* 2013;193(1):131-134
- John K, Wielgosz S, Schulze-Osthoff K, Bantel H, Hass R Increased plasma levels of CK-18 as potential cell death biomarker in patients with HELLP syndrome. *Cell Death Dis* 2013;4:e886
- Justenhoven C, Pentimalli D, Rabstein S, Harth V, Lotz A, Pesch B, Brüning T, Dörk T, Schürmann P, Bogdanova N, Park-Simon TW, Couch FJ, Olson JE, Fasching PA, Beckmann MW, Häberle L, Ekici A, Hall P, Czene K, Liu J, Li J, Baisch C, Hamann U, Ko YD, Brauch H CYP2B6*6 is associated with increased breast cancer risk. *Int J Cancer* 2013;134(2):426-430
- Klapdor R, Mücke J, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H Value and Advantages of Preoperative Sentinel Lymph Node Imaging With SPECT/CT in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(2):295-302
- Lee JW, McElrath T, Chen M, Wallace DK, Allred EN, Leviton A,

Dammann O Pregnancy Disorders Appear to Modify the Risk for Retinopathy of Prematurity Associated With Neonatal Hyperoxemia and Bacteremia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(8):811-818

Leviton A, Fichorova RN, O'Shea TM, Kuban K, Paneth N, Dammann O, Allred EN, ELGAN Study Investigators. Two-hit model of brain damage in the very preterm newborn: small for gestational age and postnatal systemic inflammation. *Pediatr Res* 2013;73(3):362-370

Luyben AG, Wijnen HA, Oblasser C, Perrenoud P, Gross MM The current state of midwifery and development of midwifery research in four European countries. *Midwifery* 2013;29(5):417-424

Mandel K, Seidl D, Rades D, Lehnert H, Gieseler F, Hass R, Ungeloren H Characterization of Spontaneous and TGF-beta-Induced Cell Motility of Primary Human Normal and Neoplastic Mammary Cells In Vitro Using Novel Real-Time Technology. *PLoS One* 2013;8(2):e56591

Mandel K, Yang Y, Schambach A, Glage S, Otte A, Hass R Mesenchymal stem cells (MSC) directly interact with breast cancer cells and promote tumor cell growth in vitro and in vivo. *Stem Cells Dev* 2013;22(23):3114-3127

Meyer KB, O'Reilly M, Michailidou K, Carlebur S, Edwards SL, French JD, Prathalingham R, Dennis J, Bolla MK, Wang Q, de Santiago I, Hopper JL, Tsimiklis H, Apicella C, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Van't Veer LJ, Hogervorst FB, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Fasching PA, Lux MP, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos Santos Silva I, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Menegaux F, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Zamora MP, Arias JI, Benitez J, Neuhausen S, Anton-Culver H, Ziogas A, Dur CC, Brenner H, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Schmutzler RK, Engel C, Ditsch N, Brauch H, Bruning T, Ko YD, GENICA Network, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Yatabe Y, Dörk T, Helbig S, Bogdanova NV, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Lambrechts D, Thienpont B, Christiaens MR, Smeets A, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Bernard L, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Purrington K, Giles GG, Severi G, Baglietto L, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, Phuah SY, Kristensen V, Grenaker Alnaes G, Borresen-Dale AL, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Darabi H, Eriksson K, Hooning MJ, Martens JW, van den Ouweland AM, van Deurzen CH, Hall P, Li J, Liu J, Humphreys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cox A, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Pharoah PD, Ghousaini M, Harrington P, Tyrer J, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, Hartman M, Hui M, Lim WY, Buhari SA, Hamann U, Forsti

A, Rudiger T, Ulmer HU, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Vachon C, Slager S, Fostira F, Pilarski R, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Hou MF, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Ponder BA, Dunning AM, Easton DF Fine-Scale Mapping of the FGFR2 Breast Cancer Risk Locus: Putative Functional Variants Differentially Bind FOXA1 and E2F1. *Am J Hum Genet* 2013;93(6):1046-1060

Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghousaini M, Dennis J, Milne RL, Schmidt MK, Chang-Claude J, Bojesen SE, Bolla MK, Wang Q, Dicks E, Lee A, Turnbull C, Rahman N, Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Collaboration, Fletcher O, Peto J, Gibson L, Dos Santos Silva I, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Czene K, Irwanto A, Liu J, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Adank M, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), van der Luijt RB, Hein R, Dahmen N, Beckman L, Meindl A, Schmutzler RK, Müller-Myhsok B, Lichtner P, Hopper JL, Southey MC, Makalic E, Schmidt DF, Uitterlinden AG, Hofman A, Hunter DJ, Chanock SJ, Vincent D, Bacot F, Tessier DC, Canisius S, Wessels LF, Haiman CA, Shah M, Luben R, Brown J, Luccarini C, Schoof N, Humphreys K, Li J, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Couch FJ, Wang X, Vachon C, Stevens KN, Lambrechts D, Moisse M, Paridaens R, Christiaens MR, Rudolph A, Nickels S, Flesch-Janys D, Johnson N, Aitken Z, Aaltonen K, Heikkinen T, Broeks A, Veer LJ, van der Schoot CE, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Menegaux F, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Zamora MP, Perez JJ, Pita G, Alonso MR, Cox A, Brock IW, Cross SS, Reed MW, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, kConFab Investigators, stralian Ovarian Cancer Study Group, Lindblom A, Margolin S, Hooning MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Jager A, Bui QM, Stone J, Dite GS, Apicella C, Tsimiklis H, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Figueroa J, Lissowska J, Brinton L, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Brauch H, Hamann U, Bruning T, GENICA (Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany) Network, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bonanni B, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Kristensen VN, Anton-Culver H, Slager S, Toland AE, Edge S, Fostira F, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Sueti A, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Teo SH, Yip CH, Phuah SY, Cornes BK, Hartman M, Miao H, Lim WY, Sng JH, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Ding SL, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Blot WJ, Signorello LB, Cai Q, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Simard J, Garcia-Closas M, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Benitez J, Easton DF Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013;45(4):353-361

Milne RL, Herranz J, Michailidou K, Dennis J, Tyrer JP, Zamora MP, Arias-Perez JJ, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Wang

- Q, Bolla MK, Czene K, Eriksson M, Humphreys K, Darabi H, Li J, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Ziogas A, Clarke CA, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Chenevix-Trench G, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker M, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Wang X, Olson JE, Vachon C, Purrington K, Winqvist R, Pytkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Dunning AM, Shah M, Guenel P, Truong T, Sanchez M, Mulot C, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Lindblom A, Margolin S, Hooning MJ, Hollestelle A, Collee JM, Jager A, Cox A, Brock IW, Reed MW, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Dumont M, Soucy P, Dörk T, Bogdanova NV, Hamann U, Forsti A, Rudiger T, Ulmer HU, Fasching PA, Haberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Radice P, Peterlongo P, Peissel B, Mariani P, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Marme F, Burwinkel B, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Floris G, Leunen K, Alnaes GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Garcia-Closas M, Chanock SJ, Lissowska J, Figueroa JD, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Rutgers EJ, Brauch H, Bruning T, Ko YD, The GENICA Network, Couch FJ, Toland AE, The TNBCC, Yannoukakos D, Pharoah PD, Hall P, Benitez J, Malats N, Easton DF A large-scale assessment of two-way SNP interactions in breast cancer susceptibility using 46 450 cases and 42 461 controls from the breast cancer association consortium. *Hum Mol Genet* 2014;23(7):1934-1946
- Noeres D, Park-Simon TW, Grabow J, Sperlich S, Koch-Giesselmann H, Jaunzeme J, Geyer S Return to work after treatment for primary breast cancer over a 6-year period: results from a prospective study comparing patients with the general population. *Support Care Cancer* 2013;21(7):1901-1909
- Noskovicz M, Bogdanova N, Bermisheva M, Takhirova Z, Antonenkova N, Khusnutdinova E, Bremer M, Christiansen H, Park-Simon TW, Hillemanns P, Dörk T Prevalence of PALB2 mutation c.509_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe. *Fam Cancer* 2013;DOI: 10.1007/s10689-013-9684-1
- O'Shea TM, Shah B, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Dammann O, Leviton A, For the ELGAN Study Investigators. Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants. *Brain Behav Immun* 2013;29:104-112
- Otte A, Bucan V, Reimers K, Hass R Mesenchymal stem cells maintain long-term in vitro stemness during explant culture. *Tissue Eng Part C Methods* 2013;19(12):937-948
- Permeth-Wey J, Lawrenson K, Shen HC, Velkova A, Tyrer JP, Chen Z, Lin HY, Ann Chen Y, Tsai YY, Qu X, Ramus SJ, Karevan R, Lee J, Lee N, Larson MC, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Antoniou AC, Armasu SM, stralian Cancer Study, stralian Ovarian Cancer Study, Bacot F, Baglietto L, Bandera EV, Barnholtz-Sloan J, Beckmann MW, Birrer MJ, Bloom G, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Brown R, Butzow R, Cai Q, Campbell I, Chang-Claude J, Chanock S, Chenevix-Trench G, Cheng JQ, Cicek MS, Coetzee GA, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2, Cook LS, Couch FJ, Cramer DW, Cunningham JM, Dansonka-Mieszkowska A, Despierre E, Doherty JA, Dörk T, du Bois A, Durst M, Easton DF, Eccles D, Edwards R, Ekici AB, Fasching PA, Fenstermacher DA, Flanagan JM, Garcia-Closas M, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool RM, Gonzalez-Bosquet J, Goodman MT, Gore M, Gorski B, Gronwald J, Hall P, Halle MK, Harter P, Heitz F, Hillemanns P, Hoatlin M, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Jakubowska A, Jensen A, Jim H, Kalli KR, Karlan BY, Kaye SB, Kelemen LE, Kiemeny LA, Kikkawa F, Konecny GE, Krakstad C, Kruger Kjaer S, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Lancaster JM, Le ND, Leminen A, Levine DA, Liang D, Kiong Lim B, Lin J, Lissowska J, Lu KH, Lubinski J, Lurie G, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, Menon U, Modugno F, Moysich KB, Nakanishi T, Narod SA, Nedergaard L, Ness RB, Nevanlinna H, Nickels S, Nouchmeh H, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Pike MC, Poole EM, Raska P, Renner SP, Risch HA, Rodriguez-Rodriguez L, Anne Rossing M, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schwaab I, Severi G, Shridhar V, Shu XO, Shvetsov YB, Sieh W, Song H, Southey MC, Spiwakiewicz B, Stram D, Sutphen R, Teo SH, Terry KL, Tessier DC, Thompson PJ, Tworoger SS, van Altena AM, Vergote I, Vierkant RA, Vincent D, Vitonis AF, Wang-Gohrke S, Palmieri Weber R, Wentzensen N, Whittemore AS, Wik E, Wilkens LR, Winterhoff B, Ling Woo Y, Wu AH, Xiang YB, Yang HP, Zheng W, Ziogas A, Zulkifli F, Phelan CM, Iversen E, Schildkraut JM, Berchuck A, Fridley BL, Goode EL, Pharoah PD, Monteiro AN, Sellers TA, Gayther SA Identification and molecular characterization of a new ovarian cancer susceptibility locus at 17q21.31. *Nat Commun* 2013;4:1627
- Peter C, Wenzlaff P, Krümpelmann J, Alzen G, Bueltmann E, Grüssner S Perinatal Morbidity and Early Neonatal Mortality in Twin Pregnancies. *OJOG* 2013;3(1):78-89
- Petersen A, Poetter U, Michelsen C, Gross MM The sequence of intrapartum interventions: a descriptive approach to the cascade of interventions. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(2):245-254
- Petry KU, Rinnau F, Böhmer G, Hollwitz B, Luyten A, Buttman N, Brünger M, Iftner T Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. *BMC Cancer* 2013;13:379-2407-13-379
- Pharoah PD, Tsai YY, Ramus SJ, Phelan CM, Goode EL, Lawrenson K, Buckley M, Fridley BL, Tyrer JP, Shen H, Weber R, Karevan R, Larson MC, Song H, Tessier DC, Bacot F, Vincent D, Cunningham JM, Dennis J, Dicks E, stralian Cancer Study, stralian Ovarian Cancer Study Group, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Armasu SM, Baglietto L, Bandera EV, Beckmann MW, Birrer MJ, Bloom G, Bogdanova N, Brenton JD, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Brown R, Butzow R, Campbell I, Carney ME, Carvalho RS, Chang-Claude J, Chen YA, Chen Z, Chow WH, Cicek MS, Coetzee G, Cook LS, Cramer DW, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, Despierre E, Doherty JA, Dörk T, du Bois A, Durst M, Eccles D, Edwards R, Ekici AB, Fasching PA, Fenstermacher D, Flanagan J, Gao YT, Garcia-

Closas M, Gentry-Maharaj A, Giles G, Gijshi A, Gore M, Gronwald J, Guo Q, Halle MK, Harter P, Hein A, Heitz F, Hillemanns P, Hoatlin M, Hogdall E, Hogdall CK, Hosono S, Jakubowska A, Jensen A, Kalli KR, Karlan BY, Kelemen LE, Kiemenev LA, Kjaer SK, Konecny GE, Krakstad C, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee N, Lee J, Leminen A, Lim BK, Lissowska J, Lubinski J, Lundvall L, Lurie G, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, Menon U, Modugno F, Moysich KB, Nakanishi T, Narod SA, Ness RB, Nevanlinna H, Nickels S, Noushmehr H, Odunsi K, Olson S, Orlow I, Paul J, Pejovic T, Pelttari LM, Permut-Wey J, Pike MC, Poole EM, Qu X, Risch HA, Rodriguez-Rodriguez L, Rossing MA, Rudolph A, Runnebaum I, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schwaab I, Severi G, Shen H, Shridhar V, Shu XO, Sieh W, Southey MC, Spellman P, Tajima K, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Timorek A, Tworoger SS, van Altena AM, van den Berg D, Vergote I, Vierkant RA, Vitonis AF, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wik E, Winterhoff B, Woo YL, Wu AH, Yang HP, Zheng W, Ziogas A, Zulkifli F, Goodman MT, Hall P, Easton DF, Pearce CL, Berchuck A, Chenevix-Trench G, Iversen E, Monteiro AN, Gayther SA, Schildkraut JM, Sellers TA GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. *Nat Genet* 2013;45(4):362-370

Roos A, von Kaisenberg CS, Eggermann T, Schwanitz G, Löffler C, Weise A, Mrasek K, Junge A, Caliebe A, Belitz B, Kautza M, Schüler H, Zerres K, Heidemann S Analysis of SYCP3 encoding synaptonemal complex protein 3 in human aneuploidies. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(5):1153-1158

Schröder-Heurich B, Wieland B, Lavin MF, Schindler D, Dörk T Protective role of RAD50 on chromatin bridges during abnormal cytokinesis. *FASEB J* 2014;28(3):1331-1341

Shen H, Fridley BL, Song H, Lawrenson K, Cunningham JM, Ramus SJ, Cicek MS, Tyrer J, Stram D, Larson MC, Kobel M, PRACTICAL Consortium, Ziogas A, Zheng W, Yang HP, Wu AH, Wozniak EL, Ling Woo Y, Winterhoff B, Wik E, Whittemore AS, Wentzensen N, Palmieri Weber R, Vitonis AF, Vincent D, Vierkant RA, Vergote I, Van Den Berg D, Van Altena AM, Tworoger SS, Thompson PJ, Tessier DC, Terry KL, Teo SH, Templeman C, Stram DO, Southey MC, Sieh W, Siddiqui N, Shvetsov YB, Shu XO, Shridhar V, Wang-Gohrke S, Severi G, Schwaab I, Salvesen HB, Rzepecka IK, Runnebaum IB, Anne Rossing M, Rodriguez-Rodriguez L, Risch HA, Renner SP, Poole EM, Pike MC, Phelan CM, Pelttari LM, Pejovic T, Paul J, Orlow I, Zawiah Omar S, Olson SH, Odunsi K, Nickels S, Nevanlinna H, Ness RB, Narod SA, Nakanishi T, Moysich KB, Monteiro AN, Moes-Sosnowska J, Modugno F, Menon U, McLaughlin JR, McGuire V, Matsuo K, Mat Adenan NA, Massuger LF, Lurie G, Lundvall L, Lubinski J, Lissowska J, Levine DA, Leminen A, Lee AW, Le ND, Lambrechts S, Lambrechts D, Kupryjanczyk J, Krakstad C, Konecny GE, Kruger Kjaer S, Kiemenev LA, Kelemen LE, Keeney GL, Karlan BY, Karevan R, Kalli KR, Kajiyama H, Ji BT, Jensen A, Jakubowska A, Iversen E, Hosono S, Hogdall CK, Hogdall E, Hoatlin M, Hillemanns P, Heitz F, Hein R, Harter P, Halle MK, Hall P, Gronwald J, Gore M, Goodman MT, Giles GG, Gentry-Maharaj A, Garcia-Closas M, Flanagan JM, Fasching PA, Ekici AB, Edwards R, Eccles D, Easton DF, Durst M, du Bois A, Dörk T, Doherty JA, Despiere E, Dansonka-Mieszkowska A, Cybulski C, Cramer DW,

Cook LS, Chen X, Charbonneau B, Chang-Claude J, Campbell I, Butzow R, Bunker CH, Brueggmann D, Brown R, Brooks-Wilson A, Brinton LA, Bogdanova N, Block MS, Benjamin E, Beesley J, Beckmann MW, Bandera EV, Baglietto L, Bacot F, Armasu SM, Antonenkova N, Anton-Culver H, Aben KK, Liang D, Wu X, Lu K, Hildebrandt MA, stralian Ovarian Cancer Study Group, stralian Cancer Study, Schildkraut JM, Sellers TA, Huntsman D, Berchuck A, Chenevix-Trench G, Gayther SA, Pharoah PD, Laird PW, Goode EL, Leigh Pearce C Epigenetic analysis leads to identification of HNF1B as a subtype-specific susceptibility gene for ovarian cancer. *Nat Commun* 2013;4:1628

Smith V, Daly D, Lundgren I, Eri T, Benstoem C, Devane D Salutogenically focused outcomes in systematic reviews of intrapartum interventions: A systematic review of systematic reviews. *Midwifery* 2013;DOI: 10.1016/j.midw.2013.11.002

van der Burg JW, Allred EN, McElrath TF, Fichorova RN, Kuban K, O'Shea TM, Dammann O, Leviton A Is maternal obesity associated with sustained inflammation in extremely low gestational age newborns? *Early Hum Dev* 2013;89(12):949-955

VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2013;8(5):e64325

Wojcinski S, Boehme E, Farrokhs A, Soergel P, Degenhardt F, Hillemanns P Ultrasound real-time elastography can predict malignancy in BI-RADS(R)-US 3 lesions. *BMC Cancer* 2013;13(1):159

Wojcinski S, Brandhorst K, Sadigh G, Hillemanns P, Degenhardt F Acoustic radiation force impulse imaging with Virtual Touch tissue quantification: mean shear wave velocity of malignant and benign breast masses. *Int J Womens Health* 2013;5:619-627

Wojcinski S, Brandhorst K, Sadigh G, Hillemanns P, Degenhardt F Acoustic Radiation Force Impulse Imaging with Virtual Touch Tissue Quantification: Measurements of Normal Breast Tissue and Dependence on the Degree of Pre-compression. *Ultrasound Med Biol* 2013;39(12):2226-2232

Wojcinski S, Degenhardt F, Peisker U, Beussel S, Hahn M Einsatz der Sonoelastografie in der Mammadiagnostik: Analyse unter DEGUM-zertifizierten Untersuchern. *Ultraschall Med* 2014;35(1):59-66

Wojcinski S, Gyapong S, Farrokhs A, Soergel P, Hillemanns P, Degenhardt F Diagnostic performance and inter-observer concordance in lesion detection with the automated breast volume scanner (ABVS). *BMC Med Imaging* 2013;13(1):36

Wojcinski S, Stefanidou N, Hillemanns P, Degenhardt F The biology of malignant breast tumors has an impact on the presentation in ultrasound: an analysis of 315 cases. *BMC Womens Health* 2013;13(1):47

Übersichtsarbeiten

Bogdanova N, Helbig S, Dörk T Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle. *Hered Cancer Clin Pract* 2013;11(1):12

Dammann O, Leviton A Intermittent or sustained systemic inflammation and the preterm brain. *Pediatr Res* 2014;75(3):376-380

Freitag L, von Kaisenberg C, Kreipe H, Hussein K Evaluierung des intrauterinen Fruchttods: Stellenwert der Untersuchung fetaler, plazerter und maternaler Faktoren. *Pathologie* 2014;35(1):77-82

Hellström A, Smith LE, Dammann O Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382(9902):1445-1457

Wolkenhauer O, Auffray C, Jaster R, Steinhoff G, Dammann O The road from systems biology to systems medicine. *Pediatr Res* 2013;73(4-2):502-507

Buchbeiträge, Monografien

Gross MM, Timmer A Evidenz in der Geburtshilfe und Gynäologie. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe: Mit 10 Tabellen. 2., voll. überarb. Aufl. Berlin: Springer Medizin, 2013. S. 3-18

Staboulidou I, Lanowski JS, von Kaisenberg C Fetale Anämie. In: Strauss A, Jonat W, Diedrich K Behandlungspfade in Gynäkologie und Geburtshilfe: mit 380 Behandlungspfaden. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 104-105

Staboulidou I, Lanowski JS, von Kaisenberg C Fetale Thrombozytopenie. In: Strauss A, Jonat W, Diedrich K Behandlungspfade in Gynäkologie und Geburtshilfe: mit 380 Behandlungspfaden. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 106-107

von Kaisenberg C Pränataldiagnostik und Management geburtsrelevanter Fehlbildungen. In: Schweinitz D, Ure B Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. S. 111-124

Herausgeberschaften

Weyand B, Dominici M, Hass R, Jacobs R, Kasper C Mesenchymal stem cells basics and clinical application. Berlin; New York: Springer, 2013. VIII, 194 S.: Ill., graph. Darst. (Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology ; 129)

Abstracts

2013 wurden 9 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Soergel, Philipp (PD Dr. med.): Photodynamische Farblasertherapie und HPV-Impfung zur Verminderung konisationsbedingter Frühgeburtsrate.

Staboulidou, Ismini (PD Dr. med.): Evolution des Screenings [in den] 11 +0 - 13 +6 Schwangerschaftswochen: von Chromosomenstörungen zu Fehlbildungen und Präeklampsie.

Promotionen

Darashchonak, Natalia (Dr. rer. nat.): Die Rolle des Adenosinrezeptors A 2B in plazeranten Entwicklungsprozessen.

Jensen, Kristina Luisa (Dr. med.): Die Entwicklung der Lernkurve im Zusammenhang mit der Sectio caesarea.

Köhler, Lea-Marie (Dr. med.): Vergleich von geplanten klinischen und außerklinischen Geburten in Niedersachsen.

Pern, Franziska (Dr. med.): Genvarianten in BRCA1, PALB2, CHEK2 und BRD7 bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom.

Petersen, Antje (Dr. med.): Longitudinale Methodik in der geburts-hilflichen Forschung.

Salmoukas, Christina (Dr. med.): Wissensstand und Einstellung Schwangerer zu Ersttrimesterscreening und Fehlbildungultra-schall: prospektive Evaluation zweier pränataldiagnostischer Untersuchungsverfahren in den Universitätskliniken Hannover und Heidelberg.

Schepker, Neele (Dr. med.): Symptome einer Uterusnarbendehis-zenz nach Sectio caesarea: Empfehlungen zur diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise sowie Prävention dehiszenzas-soziierter Komplikationen.

Master

Grylka-Bäschlin, Susanne (M.Sc.): Application of the Mother-Generated Index to German-speaking women for the assessment of postnatal quality of life.

Lengler, Luise (M.Sc.): Welche Einstellung haben Hebammen ge-genüber der intrapartalen Oxytocingabe bei risikoarmen Geburten?

Schmidt, Gaby (M.Sc.): Linguistische Validierung der deutschen Version des Childbirth Self-efficacy Inventory (CBSEI) sowie dessen Kurzform (CBSEI-C32) und die Überprüfung ihrer Anwendbarkeit.

Stipendien

Maleva, Ivana (M.Sc.): Stipendium des Deutschen Akademischen Auslandsdienstes.

Brodowski, Lars (cand. med.): Stipendium der Boehringer Ingel-heim Stiftung.

Otte, Anna (Dipl. Biochem.): Travel Grant der Signal Transduction Society (STS).

Yang, Yuanyuan (Dr. med.): Travel Grant der Signal Transduction Society (STS).

Wissenschaftspreise

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): Lehrpreis der MHH für das vierte Studienjahr.

von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.): 1. Wissenschafts-preis der Arbeitsgemeinschaft Gestose und Schwangerschafts-hochdruck; 1. Wissenschaftspreis der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Posterpreis der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Auszeichnung

Schröder-Heurich, Bianca (Dr. rer. nat.): Funktionelle Untersuchun-gen zur Rolle des RAD50 Proteins in der zellulären Schadensant-wort und in der Mitose.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.): Chief Editor der Fachzeitschrift *Pediatric Research*; Gutachter für die National Institutes of Health (USA); Reviewer für die internationalen Fachzeitschriften *Journal of Pediatrics*, *Pediatrics*, *Pediatric Research*, und das *New England Journal of Medicine*.

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Reviewer für die Fachzeitschriften *BMC Cancer*, *Breast Cancer Research and Treatment*, *Gene*, *Molecular Therapy*, *Mutagenesis*, *PLoS ONE*, und *Stem Cells Translational Medicine*; Editorial Board Member der internationalen Fachzeitschriften *Balkan Journal of Medical Genetics*, *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, und *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*; Mitglied des wissenschaftlichen Steering Committees des europäischen COGS Konsortiums.

Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.): Leitung Hebammenstudiengang (MSc). Vice-Chair der COST-Action ISO907. Mitglied der International Early Labour Research Group, im wissenschaftlichen Beirat zur Optimierung der Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.), im Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. im Deutschen Hebammenverband (DHV), in der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi), im wissenschaftlichen Beirat der International Confederation of Midwives (ICM). Mitarbeit an der S3-Leitlinie „Therapie wunder Brustwarzen“ des Bundesinstituts für Risikobewertung im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi), Mitherausgeberin des Hebammen-Literatur-Dienstes (HeLiDi). Associate editor *BMC Pregnancy and Childbirth*. Editorial board *International Journal of Childbirth*. Mitglied im Fortbildungsbeirat Fachzeitschrift

„Die Hebamme“. Reviewerin für die Fachzeitschriften *Archives in Gynecology and Obstetrics*, *BMC Pregnancy and Childbirth*, *HebammenForum*, *International Journal of Childbirth*, *Pain Management*, *Journal of Perinatal Medicine*, *Journal of Women's Health*, *Issues and Care*, *Sexual and Reproductive Health Care*, *Midwifery*, *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*.

Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board Member der internationalen Fachzeitschriften 'Signal Transduction', 'Cell Communication and Signaling', 'The open Geriatric Medicine Journal' and 'Journal of Aging Science'; Gutachter für div. Fachzeitschriften, DFG, Deutsche Krebshilfe und div. Stiftungen; Vorstandsmitglied und Generalsekretär der internat. Signal Transduction Society (STS).

Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.): Gutachter für Deutsche Krebsgesellschaft, Robert-Koch-Institut, French National Cancer Institute, Dutch Cancer Society, New Zealand Genesis Oncology Trust; Reviewer für die Fachzeitschriften *The Lancet*, *Journal of the National Cancer Institute*, *British Medical Journal*, *International Journal of Cancer*, *Gynecologic Oncology*, *International Journal of Gynecologic Cancer*, *Laser Surgery in Medicine*, *Archives in Obstetrics and Gynecology*, *Journal of Gynecologic Oncology*, *BioMed Central Review*, *PDPDT*, und *BMC Infectious Diseases*.

von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., MSc.): Gutachter für Wellcome Trust; Reviewerin für *PLoS One*, *Human Reproduction*, *BMC Pregnancy & Childbirth*, *Cell and Tissue Banking*, *Journal of Biomedical Materials Research*, *International Journal of Fertility & Sterility*.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511-532/6655 • E-Mail: neuroradiologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html

■ Keywords: Spektroskopische Bildgebung des gesamten Gehirns; Erforschung an Neurometabolismus wbMRSI; Untersuchungen, wbMRSI-Verfahren; MR Methoden

Forschungsprofil

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie werden quantitative MR-Methoden entwickelt und evaluiert, die physikalische Messparameter zerebraler Pathologien unter standardisierten Bedingungen erfassen und damit eine exaktere Beurteilung insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen ermöglichen. Diese neuen MR-Messverfahren wurden u. a. auf einem präklinischen 7T-MR-Tomographen implementiert und getestet.

Mikrostrukturelle Veränderungen können durch MR-Prototypsequenzen, u. a. Erfassung der sog. Diffusions-Kurtosis, analysiert werden (Dr. P. Raab). Diese neue Technologie liefert insbesondere für die Graduierung von Gliomen in vivo wesentliche Informationen. Im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik wird diese Technologie zur Detektion mikrostruktureller Schädigungsmechanismen und eventueller prognostischer Rückschlüsse bezüglich der Reversibilität der Schädigung evaluiert. Ein weiteres Projekt wird im Rahmen des IFB-Tx (BMBF) realisiert und befasst sich mit mikrostrukturellen und metabolischen Hirnveränderungen bei Patienten mit Lebererkrankungen. Zudem werden Diffusionstechniken zur prognostischen Einordnung von zerebralen Blutungen genutzt (Li N, ... Raab P; Stroke 2013). Unter der Federführung von Frau Prof. Dr. Dr. Ding wird zur Erforschung des zerebralen Energie-Stoffwechsels die 31P-MR-Spektroskopie aufgebaut. Ein weiteres wichtiges MR-Verfahren für die neurowissenschaftlichen Forschung ist die funktionelle MR-Bildgebung (fMRT). In Kooperation (Frau Dr. D. Wittfoth-Schardt) insbesondere mit den Kliniken für Neurologie und Psychiatrie betreut die fMRT-Arbeitsgruppe „NICA-Hannover“ (NeuroImaging and Clinical Applications) interdisziplinäre klinische und grundlagenorientierte Kooperationsprojekte z. B. zur Beurteilung von Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen oder Erfassung des Einflusses von Oxytocin auf junge Väter (Wittfoth-Schardt D et al.). Von aktuell besonderem Interesse sind zudem Aktivierungsmuster (Resting state) von Patienten mit Hörverlust vor Cochlear Implant. Frau Dr. Giesemann charakterisiert im Rahmen mehrerer Teilprojekte die typischen Muster verschiedener Innenohrfehlbildungen (s. Forschungsbericht 2011) und setzt dabei u. a. lokal hochauflösende Hochfeld-MR-Techniken des Innenohres und der Hörnerven ein.

Frau Dr. Bültmann bearbeitet in Kooperation mit Frau Prof. Radtke von der PHW ein zukunftsweisendes Projekt zur Erfassung der Nervenregeneration in vivo unter Einsatz des präklinischen 7T MR-Scanners. Dieses Projekt erhält eine hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF).

Frau Prof. Dr. Dr. Ding, Leiterin der Experimentellen Neuroradiologie, konnte durch eine internationale Kooperation ein 1H-Spektroskopie-Verfahren etablieren, das den Metabolismus des gesamten Hirnparenchyms schnell und detailliert (mit einer Voxelgröße von 1ml) misst. Die Implementierung der dafür erforderlichen komplexen Auswertesoftware MIDAS ist, gefördert von der DFG, interaktiv mit Wissenschaftlern der ebenfalls mit uns kooperierenden Johns Hopkins-Universität erfolgt. Mit unserer tatkräftigen Beteiligung ist dieses neueste Verfahren auch für die sogenannte Kurzecho-Spektroskopie (Echozeiten unter 20ms) adaptiert und optimiert worden. Damit können zusätzlich und zurzeit exklusiv an der MHH exzitatorische Neurotransmitter (Glx) und Entzündungsmarker wie Myo-Inositol im gesamten Gehirn gemessen werden. Zudem werden quantitative MR-Methoden entwickelt und evaluiert, die physikalische/gewebeeigene Messparameter unter standardisierten Bedingungen erfassen und damit eine exaktere Beurteilung insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen von Degenerationen und Entzündungen ermöglichen.

Erste Ergebnisse des neuen 1H-Spektroskopie-Verfahren werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Forschungsprojekte

Spektroskopische Bildgebung des gesamten Gehirns - Ein wertvolles Werkzeug für die Erforschung an Neurometabolismus

Einleitung

Die ¹H-Magnetresonanzspektroskopie (¹H-MRS) ermöglicht in vivo und nichtinvasiv die Detektion zerebraler Metaboliten und ist damit eine wichtige Methode zur Erforschung des zentralen Nervensystems. Die messbaren Metaboliten sind u. a. Marker für den Energiestoffwechsel und Entzündungen. Auch Neurotransmitter können direkt erfasst werden. So ist N-Acetyl-Aspartat (NAA) ein Marker für Integrität von neuronalem Gewebe, Cholin (Cho) ein Marker des Membran-phospholipid-metabolismus, das gesamte Kreatin (tCr) ein Marker für den Energiemetabolismus, Myo-Inositol (ml) ein Marker für die Gliose und ein Osmolyt sowie Glutamin/Glutamat (Glx) wichtige Neurotransmitter. Bisher waren kommerziell verfügbare ¹H-MRS-Techniken, wie die Single-Voxel-Spektroskopie (SVS) und das Chemical-Shift-Imaging (CSI) nicht in der Lage, die Metaboliten-Verteilungen im gesamten Gehirn zu detektieren. Es wurde jeweils nur ein umschriebener Teil des Gehirns erfasst bei relativ langer Untersuchungszeit. Durch diese Limitationen wurde der Einsatz der Spektroskopie eingeschränkt. Entsprechend sind systematische MRS-Untersuchungen, z. B. von Alterungsprozessen des gesamten gesunden Gehirns, nur selten durchgeführt worden. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben intensive Anstrengungen unternommen, neue MRS-Techniken zu entwickeln und damit diese Einschränkungen zu beheben (Ebel et al. 2000; Dydak et al. 2003; Maudsley et al. 2006; Gu et al. 2008; Doelken et al. 2009; Maudsley et al. 2009; Sabati et al. 2014). Mit Unterstützung der DFG war es uns möglich, internationale Kooperationen mit weltweit in der MRT-Technologie-Entwicklung führenden Wissenschaftlern aufzubauen, und ein neuartiges Ganzhirn-¹H-Magnetresonanztomographie-spektroskopie-Bildgebungsverfahren (wbMRSI) erstmalig im Institut für Neuroradiologie der MHH zu etablieren. Hiermit gelingt es, die Metabolitenkarten von NAA, Cho, tCr, ml und Glx des gesamten Gehirns mit einer Auflösung von 1 ml Volum voxel zu erstellen. Die Konzentration dieser Metaboliten kann von jedem interessierenden Hirnareal analysiert und bestimmt werden. Nachfolgend werden erste Ergebnisse einer In-vivo-Studie mittels wbMRSI am gesunden menschlichen Gehirn vorgestellt.

Methoden

wbMRSI Untersuchungen: Vierzehn gesunde freiwillige Probanden, 8 Männer (M02, M05, M07, M14, M15, M17, M11, M00) im Alter von 26 ± 3 Jahren und 6 Frauen (F001, F004, F006, F008, F009, F010) im Alter von 23 ± 1 Jahren, wurden mit wbMRSI untersucht. Alle Untersuchungen wurden am 3T MR-Gerät Verio (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Das Scan-Protokoll beinhaltet eine EPSI-Sequenz mit einer kurzen Echozeit (TE=17,6 ms; EPSI: echoplanar spectroscopic imaging) für die wbMRSI, wobei ein zusätzlicher Scan ohne Wasserunterdrückung aufgenommen wurde - dieser dient als Referenz für die Metaboliten-Konzentration, und eine 3D MPRAGE Sequenz als Anatomie-Referenz. Um die wbMRSI mit konventioneller SVS zu vergleichen, wurden bei einem Probanden zwei SVS-Spektren (TE=20ms) gewonnen, mit einem 4ml Voxel in der weißen Substanz des Zentrum semiovale lokalisiert und einem in der zerebellären WM.

Datenanalyse: Die Rohdaten der wbMRSI wurden auf eine Workstation transferiert und mit dem Softwarepaket MIDAS (Metabolic Imaging and Data Analysis System) ausgewertet: 1) Metaboliten-Maps des gesamten Gehirns jedes Probanden wurden erstellt; 2) Berechnung quantitativer regionaler Metaboliten-Konzentrationen aus den Metaboliten-Maps in (MNI Atlas-definierten) 8 lobaren Hirnarealen sowie im Cerebellum; 3) Bestimmung der Metaboliten-Konzentration an zwei ausgesuchten 4 ml großen „Regions of interest (ROI)“ in der weißen Substanz des Zentrum semiovale (sWM) sowie im zerebellären WM (Cbl_WM). Die SVS Roh-Daten wurden mit der Software LCmodel analysiert (Provencher 1993), um die Metaboliten-Werte in den jeweiligen Voxeln zu bestimmen.

Statistik: Wegen der geringen Anzahl an Probanden wurde der non-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt, um einen Vergleich zwischen den Ergebnissen der ROI-Messungen der wbMRSI und der SVS durchzuführen.

Hierfür wurde die Software OriginPro (OriginLab, Northampton, MA) benutzt.

Ergebnisse

Aus den wbMRI Roh-Daten wurden Metaboliten-Maps (NAA, Cho, tCr, ml, Glx) des gesamten Gehirns für alle Probanden erstellt. Als Beispiel zeigt die Abbildung 1. die entsprechenden Maps von einem Probanden: NAA-Map, tCho-Map, tCr-Map, ml-Map sowie Glx-Map.

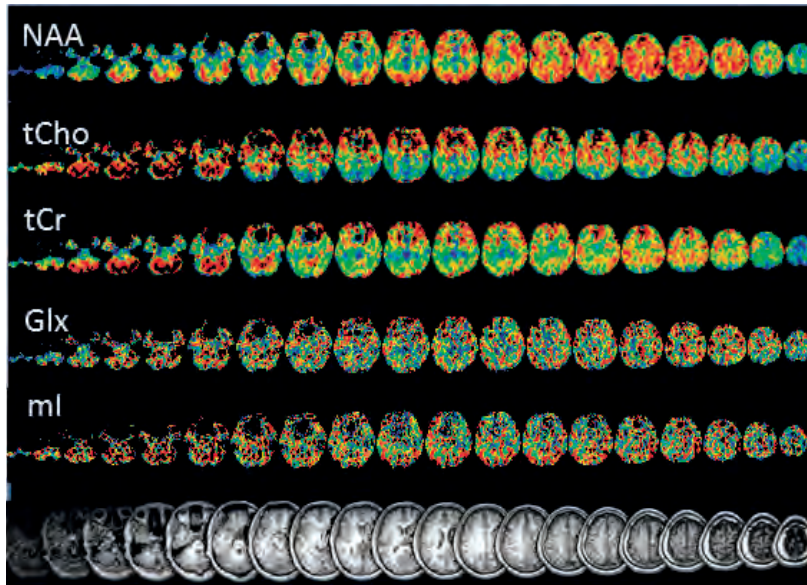


Abb. 1: Metaboliten-Maps eines gesunden Probanden (Zeile 1-5) sowie entsprechende anatomische Schnitte, erstellt aus den Roh-Daten der Ganzhirn-Magnetresonananz-spektroskopischen Bildgebung.

wbMRSI example (TR1/TR2/TE=1550/17.6 ms)

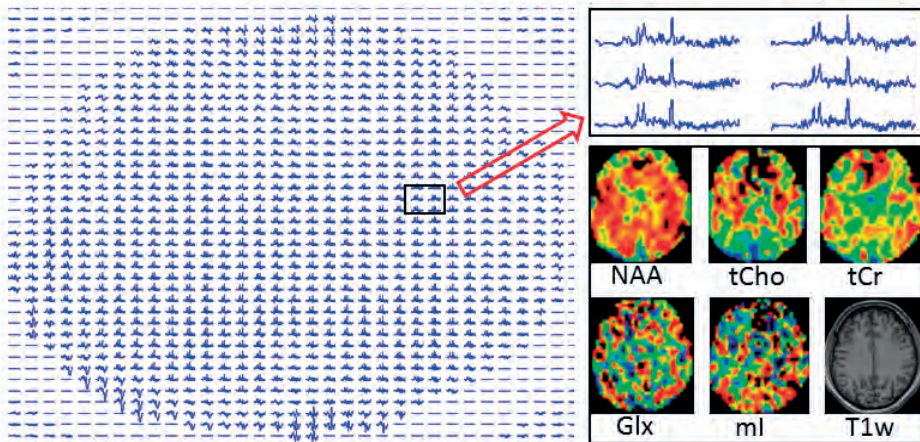


Abb. 2: Spektren einer Schicht in Höhe des Centrum semiovale eines Gesunden: 1) MR Spektren aller Voxel (links); 2) Vergrößerung der Spektren von 6 Voxeln (rechts oben); 3) Entsprechende Metaboliten-Maps und Anatomie (T1w) (rechts unten).

Aus den erstellten Metaboliten-Maps konnten detaillierte MR-Spektren jedes einzelnen Voxels gewonnen und die Metaboliten-Konzentrationen bestimmt werden. Ein Beispiel der Multivoxel-Spektren ist in der Abbildung 2 zu sehen.

MR-Spektren der jeweils 4 ml großen ROI werden in der Abbildung 3 (oben) dargestellt, zusammen mit entsprechenden SVS-Spektren (unten). Der Mann-Whitney-U-Test zeigt, dass sich die quantitativen Metaboliten-Konzentrationen bestimmt mit beiden Methoden nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p=0.3$).

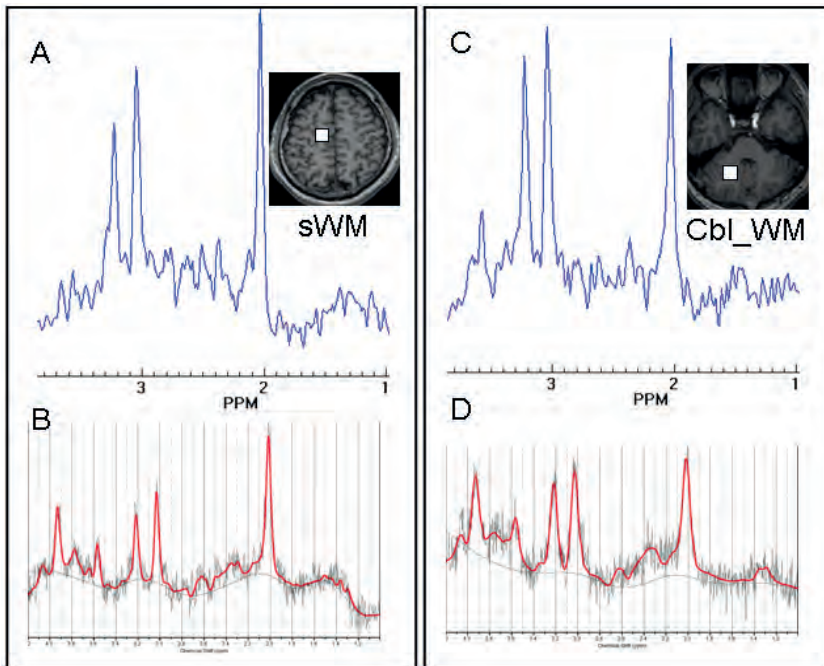


Abb. 3: Vergleich der ROI-Messungen aus den wbMRS-Maps mit den SVS-Ergebnissen

Diskussion

Diese Ergebnisse zeigen, dass es zum ersten Mal möglich ist, die Metaboliten-Verteilungen im gesamten Gehirn, sowohl im Cerebrum als auch im Cerebellum, zu bestimmen. Des Weiteren demonstrieren die Ergebnisse des Vergleichs zwischen den ROI-Messungen aus den wbMRS-Maps und der SVS, dass die wbMRSI eine mit der konventionellen MRS vergleichbare Messqualität aufweist.

Zusammenfassend sind unsere ersten Ergebnisse sehr motivierend. Sie demonstrieren, dass dieses neueste wbMRSI-Verfahren ein wertvolles Werkzeug für die Erforschung des Neurometabolismus werden kann.

Literatur

1. Doelken, M. T., Mennecke, A., Stadlbauer, A., Kloska, S., Struffert, T., Engelhorn, T., Thuerauf, N., Doerfler, A., Stefan, H. and Hammen, T. (2009). „Multi-voxel magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolites in healthy adults at 3 Tesla.“ *Acad Radiol* 16(12): 1493-1501.
2. Dydak, U., Pruessmann, K. P., Weiger, M., Tsao, J., Meier, D. and Boesiger, P. (2003). „Parallel spectroscopic imaging with spin-echo trains.“ *Magn Reson Med* 50(1): 196-200.
3. Ebel, A., Dreher, W. and Leibfritz, D. (2000). „A fast variant of (1)H spectroscopic U-FLARE imaging using adjusted chemical shift phase encoding.“ *J Magn Reson* 142(2): 241-253.
4. Gu, M., Kim, D. H., Mayer, D., Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A. and Spielman, D. M. (2008). „Reproducibility study of whole-brain 1H spectroscopic imaging with automated quantification.“ *Magn Reson Med* 60(3): 542-547.

5. Maudsley, A. A., Darkazanli, A., Alger, J. R., Hall, L. O., Schuff, N., Studholme, C., Yu, Y., Ebel, A., Frew, A., Goldgof, D., Gu, Y., Pagare, R., Rousseau, F., Sivasankaran, K., Soher, B. J., Weber, P., Young, K. and Zhu, X. (2006). „Comprehensive processing, display and analysis for in vivo MR spectroscopic imaging.“ NMR Biomed. 19(4): 492-503.
6. Maudsley, A. A., Domenig, C., Govind, V., Darkazanli, A., Studholme, C., Arheart, K. and Bloomer, C. (2009). „Mapping of brain metabolite distributions by volumetric proton MR spectroscopic imaging (MRSI).“ Magn Reson Med 61(3): 548-559.
7. Provencher, S. W. (1993). „Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra.“ Magn Reson Med 30(6): 672-679.
8. Sabati, M., Zhan, J., Govind, V., Arheart, K. L. and Maudsley, A. A. (2014). „Impact of reduced k-space acquisition on pathologic detectability for volumetric MR spectroscopic imaging.“ J Magn Reson Imaging 39(1): 224-234.

■ Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Xiaoqi Ding; Kooperationspartner: Prof. Dr. A. A. Maudsley, Department of Radiology, University of Miami, School of Medicine, FL, USA; Förderung: DFG, partiell

Weitere Forschungsprojekte

Periphere Nervenregeneration - eine in vivo Analyse mittels Hochfeld-MRT (7Tesla)

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (Prof. Dr.), PHW, Meier, Martin (Dr.) Tierscanner; Förderung: HiLF, MHH

MRS des ZNS: Validation of Whole brain 1H-spectroscopy and 31P-spectroscopy in combination with Quantitative MRI for clinical use

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, P. (Prof. Dr.), Wang, Xin (Dr.), University of Miami, Miller; Förderung: MHH

Neurometabolismus im alternden Gehirn des Gesunden

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, P. (Prof. Dr.), University of Miami, Miller; Förderung: MHH

Einfluss einer 3tägigen Fastenintervention auf den zentralen Energiestoffwechsel - Eine Studie mit kombinierter Ganzhirn-1H-Spektroskopie und 31P-Spektroskopie

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Kahl, Kai (Prof. Dr.) Psychiatrie; Förderung: MHH

Quantitative MRT und 31P-spektroskopie Untersuchungen bei chronischer Neurotoxizität von Calcineurininhibitoren nach Lebertransplantation (Teilprojekt von IFB II)

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.), MHH; Förderung: IFB II

„Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer“

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr.), Nuklearmed., Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.) Psychiatrie; 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; Förderung: Wirtschaft

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.); Förderung: Wirtschaft

„Metabolische und mikrostrukturelle MRT-Bildgebung im Rahmen IFB-Tx „Cognitive function and employment after liver transplantation (OLT)“ „

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.), Neurologie; Förderung: IFB

Magnetresonanztomographie inklusive Magnetresonanz-Spektroskopie und Diffusionstensorbildung bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.), Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Neurologie; Förderung: Wirtschaft

GENDER - Einflüsse von Genetik und Geschlecht auf die willentliche Emotionsregulation

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Walter, Henrik (Prof.), Psychiatrie, Charité Universitätsmedizin Berlin; Förderung: VW-Stiftung, Prof. Walter

Hyperdensität unklarer Ätiologie im CCT nach mechanischer Thrombektomie - Klärung der Entstehung und prognostischen Bedeutung

■ Projektleitung: Dadak, Mete (Dr.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.), Neurologie

Unterschiedliche Methoden des quantitativen Imaging am pädiatrischen Gehirn

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.), Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Neuropädiatrie, MHH

VFB - Gesichtsfeldabhängige Verarbeitung von Gesichtsausdrücken bei weiblichen Probanden

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Preibisch, Christine (Dr.), Klinikum rechts der Isar, Neuro-Kopf-Zentrum, TU München

CREST - Resting state bei Cochlear Implant - Kandidaten

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Sandmann, Pascale, (Prof.) Neurologie

Investigation of early inflammation reaction after intracerebral hemorrhage: relationship to radiological and clinical outcome

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Weissenborn Karin (Prof. Dr.), Wortmann, W. (Dr.), Neurologie

Originalpublikationen

Cole AM, Scherwath A, Ernst G, Lanfermann H, Bremer M, Steinmann D. Self-reported cognitive outcomes in patients with brain metastases before and after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):705-712

Das AM, Goedecke K, Meyer U, Kanzelmeyer N, Koch S, Illsinger S, Lücke T, Hartmann H, Lange K, Lanfermann H, Hoy L, Ding XQ. Dietary Habits and Metabolic Control in Adolescents and Young Adults with Phenylketonuria: Self-Imposed Protein Restriction May Be Harmful. *JIMD Rep* 2013;DOI: 10.1007/8904_2013_273

Güresir E, Vasiliadis N, Konczalla J, Raab P, Hattingen E, Seifert V, Vatter H. Erythropoietin prevents delayed hemodynamic dysfunction after subarachnoid hemorrhage in a randomized controlled experimental setting. *J Neuro Sci* 2013;332(1-2):128-135

Jacobs C, Walter C, Ziebart T, Grimm S, Meila D, Krieger E, Wehrbein H. Induction of IL-6 and MMP-8 in human periodontal fibroblasts by static tensile strain. *Clin Oral Investig* 2013; DOI: 10.1007/s00784-013-1032-1

Kontorinis G, Goetz F, Giourgias A, Lanfermann H, Lenarz T, Giesemann AM. Aplasia of the cochlea: radiologic assessment and options for hearing rehabilitation. *Otol Neurotol* 2013;34(7):1253-1260

Li N, Liu YF, Ma L, Worthmann H, Wang YL, Wang YJ, Gao YP, Raab P, Dengler R, Weissenborn K, Zhao XQ. Association of molecular markers with perihematomal edema and clinical outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2013;44(3):658-663

Li N, Worthmann H, Heeren M, Schuppner R, Deb M, Tryc AB, Bueltmann E, Lanfermann H, Donnerstag F, Weissenborn K, Raab P. Temporal pattern of cytotoxic edema in the perihematomal region after intracerebral hemorrhage: a serial magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2013;44(4):1144-1146

Maslehaty H, Ngando H, Meila D, Brassel F, Scholz M, Petridis AK. Estimated low risk of rupture of small-sized unruptured intracranial aneurysms (UIAs) in relation to intracranial aneurysms in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155(6):1095-100; discussion 1100

Nakamura M, Montibeller GR, Götz F, Krauss JK. Microsurgical clipping of previously coiled intracranial aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(8):1343-1349

Peter C, Wenzlaff P, Krümpelmann J, ALzen G, Bueltmann E, Grüssner S. Perinatal Morbidity and Early Neonatal Mortality in Twin Pregnancies. *OJOG* 2013;3(1):78-89

Reising A, Sambale S, Donnerstag F, Schmidt JJ, Hafer C, Schmidt BM, Kielstein JT. Effect of isovolemic, isothermic hemodialysis on cerebral perfusion and vascular stiffness using contrast computed tomography and pulse wave velocity. *PLoS One* 2013;8(2):e56396

Weissenborn K, Bültmann E, Donnerstag F, Gieseemann AM, Götz F, Worthmann H, Heeren M, Kielstein J, Schwarz A, Lanfermann H, Ding XQ. Quantitative MRI shows cerebral microstructural damage in hemolytic-uremic syndrome patients with severe neurological

symptoms but no changes in conventional MRI. *Neuroradiology* 2013;55(7):819-825

Übersichtsarbeiten

Hussein K, Maecker-Kolhoff B, Donnerstag F, Laenger F, Kreipe H, Jonigk D. Epstein-barr virus-associated smooth muscle tumours after transplantation, infection with human immunodeficiency virus and congenital immunodeficiency syndromes. *Pathobiology* 2013;80(6):297-301

Abstracts

2013 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Graute, Johannes (Dr. med.): Experimenteller Vergleich der Navigationsgenauigkeit der Flächendetektor-Volumencomputertomographie und der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie.

Lichte, Tim Thomas (Dr. med. dent.): Korrelation klinischer und radiologischer Befunde bei orbitalen Komplikationen.

Schlörhauser, Celia (Dr. med.): Realisierung eines webbasierten, interaktiven Leitfadens zur Polytrauma-Diagnostik in der Computertomographie für Weiterbildungsassistenten in der Radiologie.

Werthebach, Harald (Dr. med.): Ist die Verarbeitung von emotionalen und neutralen Gesichtsausdrücken bei weiblichen Probanden vom Gesichtsfeld abhängig?

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

■ Keywords: Bildgebung in der Radiologie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, experimentelle Bildgebung, Bildgebung von Klein- und Großtieren, interventionelle Radiologie, Bildgestützte Therapie

Forschungsprofil

Die Bildgebung in der Radiologie besitzt heute ein breites Spektrum an Möglichkeiten - von der detaillierten Darstellung der Morphologie des gesamten Körpers bis zur Darstellung von biochemischen Vorgängen im Bereich einzelner Zellen. Die funktionelle Bildgebung erlaubt die Quantifizierung physiologischer und pathologischer Parameter zur Erfassung von biologischen Prozessen. In diesem weiten Feld sind die Wissenschaftler des Instituts in Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Forschungsschwerpunkten organisiert. Die Forschungsleistung des Instituts ist integraler Bestandteil vieler profilbildender Forschungsverbände der Medizinischen Hochschule.

Im Bereich der Computertomographie werden in- und expiratorischen Aufnahmen unter Anwendung von Registrierungsalgorithmen zur funktionellen Lungenbildgebung untersucht. Experimentelle Analysen zur Niedrigkontrasterkennbarkeit und zur Verwendung hochauflösender Verfahren wie der Flachdetektor-Computertomographie und der Digitalen Volumen Tomographie zur Darstellung von Hochkontraststrukturen stellen einen weiteren Schwerpunkt dar. Dem Forschungsbereich Computertomographie sind auch quantitative Verfahren zur Knochendichtemessung zuzuordnen. Ein weiterer methodischer Schwerpunkt ist die Magnetresonanztomographie. Hier spielt die Darstellung von Organfunktionen und die quantifizierende Bildgebung eine wichtige Rolle. Ziel ist es, die physiologische Funktion einzelner Organe zu erfassen und pathologische Abweichungen zu detektieren. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf Veränderungen, die eine Organtransplantation notwendig machen bzw. nach Transplantationen auftreten. Bei der MRT Bildgebung sind die Organe Lunge, Niere, Leber und Herz /Gefäße von besonderem Interesse für die Forschungsprojekte des Instituts. Die experimentelle Bildgebung und Bildgebung von Klein- und Großtieren stellt in Kooperation mit Partnern aus Grundlagenwissenschaften und den Kliniken einen weiteren interdisziplinär orientierten Forschungsschwerpunkt des Instituts dar. Interventionsradiologische Forschungsthemen der Abteilung liegen im Bereich der Gefäßmedizin und der transarteriellen und lokal ablativen Tumortherapie.

Die Nachverarbeitung von Bilddaten (Postprocessing) gewinnt in Anbetracht der großen Datenmengen und unterschiedlicher Datenqualität (Morphologie, Funktion, Parameter) moderner bildgebender Verfahren für alle oben genannte Bereiche eine zunehmende Bedeutung. Langjährige Forschungsaktivitäten in diesem Bereich sorgen für eine gewinnbringende Verzahnung von methodisch-bildgebenden Weiterentwicklungen und Möglichkeiten der differenzierten Analyse der Daten.

Daneben unterstützt das Institut eine große Anzahl an klinischen Forschungsprojekten als Kooperationspartner für bildgebende Teilbereiche. Das Studienzentrum des Instituts ist in das nach DIN ISO 9001 zertifizierte Qualitätsmanagement eingebunden. Sowohl einzelne Aspekte des klinischen Managements als auch Lehrleistung und didaktische Methoden des Instituts werden über die qualitative Evaluation hinaus im Rahmen wissenschaftlicher Analysen aufgearbeitet.

Forschungsprojekte

Quantifizierung pulmonaler Inflammation nach endobronchialer Allergenprovokation mittels Turbo-Inversion Recovery-Magnitude (TIRM) MRT

Ziel: Quantifizierung pulmonaler Inflammation nach endobronchialer Allergenprovokation mittels Turbo-Inversion

Recovery-Magnitude(TIRM) MRT.

Methode: 11 Probanden mit allergischem Asthma bronchiale sowie 4 gesunde Kontrollpersonen wurden bronchoskopisch in den Segmenten 4/5 rechts und links mit Allergenen (2 Segmente Normaldosis, 1 Segment 1/10 Niedrigdosis) bzw. Kochsalz provoziert. Es wurden jeweils drei MRT-Untersuchungen vor, 0h, 6h und 24h nach Provokation mit einer TIRM MRT Sequenz durchgeführt. An den verschiedenen Zeitpunkten wurde das inflammatorische Infiltrat in den jeweiligen Segmenten quantifiziert: 0 = normal, 1 = leichtes peribronchiales Infiltrat, 2 = kleines Infiltrat, 3 = mittelgroßes Infiltrat, 4 = großflächiges Infiltrat mit Pleuraerguss. Der MRT-TIRM Score Wert wurde mit der lokalen Konzentration bronchoskopisch gewonnener eosinophiler Zellen 24h nach Allergenprovokation verglichen. Statistik mittels Kruskal-Wallis-Test. Angaben als Median [25%;75%].

Ergebnis: In der gesamten Kohorte unterschieden sich die Eosinophilenzahlen in % mit unterschiedlichem TIRM-Score 24h nach endobronchialer Provokation signifikant ($p < 0,001$): TIRM0=0,13% [0;0,5], TIRM1=4,75 [2,4;6,8], TIRM2=30,3% [24,8;41,8], TIRM3=42% [30,8;51,3], TIRM4=63,8% [24,4;80,5] eosinophile Zellen. In der Asthma-Gruppe zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher 24h TIRM Score sowie % Eosinophilenzahlen in den mit Kochsalz, mit Niedrigdosis und mit Normaldosis provozierten Segmenten ($p < 0,001$): Kochsalz (n=11): TIRM 0 [0;0], Eosinophile 0,25% [0;5], Niedrigdosis (n=10): TIRM 1,5 [1;2], Eosinophile 12,4% [4,3;32,1], Normaldosis (n=22): TIRM 3 [2;3,3], Eosinophile 35,5% [12,1;58,5]. In der Kontrollgruppe war im TIRM Score und bei den Eosinophilen in % an 24h kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Kochsalz-, mit Niedrigdosis- und mit Normaldosis provozierten Segmenten vorhanden.

Schlussfolgerung: Der MRT TIRM Score stellt ein vielversprechendes Tool zur nichtinvasiven Quantifizierung entzündlicher Veränderungen nach endobronchialer Provokation dar.

Publikation: Vogel-Claussen J, Renne J, Hinrichs J, Schönfeld C, Gutberlet M, Schaumann F, Winkler C, Faulenbach C, Krug N, Wacker FK, Hohlfeld JM. Quantification of Pulmonary Inflammation after Segmental Allergen Challenge Using TIRM Magnetic Resonance Imaging. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jan 8. [Epub ahead of print]

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fraunhofer ITEM: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Universität Würzburg: Jakob, Peter (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 587/B8) und Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

Weitere Forschungsprojekte

Funktionelle Lungen-MRT für nicht-invasives Monitoring des regionalen Effektes von inhaliertem hypertonischem Kochsalz bei Patienten mit Zystischer Fibrose

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.); Sorrentino, Sajoscha (Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.); Schönfeld, Christian (Dr. med.); Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Voskrebenez, Andreas (Dipl. phys.); Kooperationspartner: Tümmeler, Burkhard (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: Jahresstipendium der Ernst-August Schrader-Stiftung

Evaluation von MRT zur Detektion von Veränderungen im Rahmen des chronischen Transplantatversagens nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.), Sorrentino, Sajoscha (Dr. med.), Voskrebenez, Andreas (Dipl. phys.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie: Gottlieb, Jens (PD Dr. med.), Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Klinik

für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Universität Würzburg: Jakob, Peter (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: IFB Transplantation, FIB_1

Automatische, individuelle 3D-Modellierung für die computer-assistierte Rekonstruktion von Mittelgesichtsdeformitäten

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.), Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.; Förderung: AO Foundation: C-09-4E

Charakterisierung des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.), Gottlieb, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gottlieb, Jens (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie.; Förderung: IFB Transplantation

Core Lab für die Multicenter-Studie PERFECT (intramyokardiale Stammzellinjektion)

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), 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, Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Herzzentrum Leipzig GmbH; Förderung: BMBF (im Rahmen der PERFECT-Studie)

Multiparametrische funktionelle MRT zur nicht-invasiven Beurteilung der Transplantatniere in Mausmodellen der akuten und chronischen Nierentransplantatschädigung

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. med. Faikah Güler), Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT (Dr. Martin Meier)

Funktionelle Magnetresonanztomographie zum Nachweis von renalen Perfusionsstörungen und Nierenfibrose beim akuten Nierenversagen (ANV) - Etablierung im Mausmodell des ANV und Anwendung in einer Pilotstudie bei lungentransplantierten Patienten mit ANV

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.), Peperhove, Matti, Tewes, Susanne (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT, Meier, Martin (Dr.), Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), (Prof. Dr. med.) Warnecke, (Dr. med.) Fegbeutel, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Jüttner, Björn (PD Dr.), Klinik für Pneumologie, Gottlieb, Jens (PD Dr.); Förderung: HiLF, MHH

Funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT) zur Charakterisierung der verzögerten Nierentransplantatfunktion - Vergleich mit Biopsieergebnissen

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Lehner, Frank (PD Dr. med.), Richter, Nicolas (Dr. med.), Institut für Pathologie Becker, Jan (Dr. med.), Institut für Biometrie Großhennig, Anika (Dr.); Förderung: Start-up Projekt im IFB-Tx

COPD-2.2: Bildgebungsbiomarker

■ Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

REBIRTH Unit 8.5: Functional and molecular MRI

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.),

Hüper, Katja (Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.); Förderung: REBIRTH

Magnetresonanztomografie zur Beurteilung prothetischer Materialien

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH; Förderung: REBIRTH

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

Einsatzmöglichkeiten der ultrahochauflösenden Flatpanel-CT in der Skelettradiologie

■ Projektleitung: von Falck, Christian (PD Dr. med.), Rosenthal, Herbert (Dr. med.); Förderung: Siemens AG, Geschäftsbereich Healthcare

Transarterielle Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinom: Evaluation bildmorphologischer und interventioneller Parameter sowie objektive Analyse der Lebensqualität

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (PD Dr. med.), Meyer, Bernhard (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Vogel, Arndt (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: Arbeitsgemeinschaft Regionale Tumortherapie

CTEPH-MRT-Studie zur Evaluation von Perfusion und Ventilation

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (PD Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.), Sorrentino, Sajoscha (Dr. med.), Voskrebenez, Andreas (Dipl. phys.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hoepfer, Marius (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, Cebotari, Serghei (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

T1-mapping MRT der Lunge: Reproduzierbarkeit und Einfluss verschiedener Sauerstoff-Maskensysteme

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Jakob, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Würzburg

Erfassung der Knochendichte und Knochenqualität und Körperzusammensetzung bei chronisch nierenkranken Kindern und Erwachsenen mit DXA und quantitativer CT

■ Projektleitung: Berthold, Lars Daniel (Prof. Dr. med.), Weidemann, Jürgen (Dr. med.), Projektleitung Nephrologie: Patecki, Margret (Dr. med.), Klinik für Nephrologie der MHH, Projektleitung pädiatrische Nephrologie: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.)

KnowledgeContainer Rad: Entwicklung eines multimedialen Tutorkonzeptes für die Radiologie.

■ Projektleitung: Weidemann, Jürgen (Dr. med.), Kooperationspartner: Behrens, Marianne (Dr. rer. biol. hum.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik

Cell Tracking von Hepatozyten in der MRT mit Eisenhaltigen Nanopartikeln

■ Projektleitung: Ringe, Kristina Imeen (Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.), Vondran, Florian (Dr. med.); Kooperationspartner: Sajti, Csaba László, (Dr. rer. nat.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Laser Zentrum Hannover

Morphometrie der Herz- und Lungenbewegung durch die Analyse von Deformationsfeldern nach nicht-linearer Registrierung

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.), Rühhaak, Jan (Dipl. -Math.), Fraunhofer MEVIS Projektgruppe Bildregistrierung

Funktionelle Magnetresonanztomographie zur Diagnose und Charakterisierung des akuten und chronischen Nierenversagens im Mausmodell

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.), Peperhove, Matti, Tewes Susanne (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. med. Faikah Güler), Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT (Dr. Martin Meier)

MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata - Korrelation von MRT und Histologie

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Peters, Inga (Dr. med.), Tewes, Susanne (Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Pertschy, Stefanie (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Urologie (Dr. med. Inga Peters), Institut für Pathologie (Dr. med. Abbas)

Kleintierbildung bei murinen Tiermodellen pulmonaler Pathologien

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nuklearmedizin, Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie und Institut für Versuchstierkunde und Zentrales Tierlaboratorium

Originalpublikationen

Bauer M, Schilling T, Weidling M, Hartung D, Biskup C, Wriggers P, Wacker F, Bach FW, Haverich A, Hassel T Geometric adaption of biodegradable magnesium alloy scaffolds to stabilise biological myocardial grafts. Part I. *J Mater Sci Mater Med* 2014;25(3):909-916

Berthold LD, Steiner D, Scholz D, Alzen G, Zimmer KP Imaging of chronic inflammatory bowel disease with 18F-FDG PET in children and adolescents. *Klin Padiatr* 2013;225(4):212-217

Bertram A, Haenel SS, Hadem J, Hoepfer MM, Gottlieb J, Warnecke G, Kaschinski S, Hafer C, Kühn-Velten WN, Günther D, Kielstein JT Tissue concentration of paraquat on day 32 after intoxication and failed bridge to transplantation by extracorporeal membrane oxygenation therapy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:45-6511-14-45

Dettmer S, Kirchhoff T Radiologische Verfahren: für jeden Fall das richtige Bild. *Allgemeinarzt* 2013;35(15):14-18

Dettmer S, Schaefer-Prokop C, Shin H Die CT-gesteuerte Lungenbiopsie: Indikation, Technik und Ergebnisse. *Radiologie up2date* 2013;13(01):55-70

Dettmer S, Schmiedl A, Meyer S, Giesemann A, Pabst R, Weidemann J, Wacker FK, Kirchhoff T Anatomie im Röntgenbild - Evaluation der integrativen Lehre in der Radiologie. *Röfo* 2013;185(9):838-843

Giesemann AM, Raab P, Ljutenski S, Dettmer S, Bultmann E, Fromke C, Lenarz T, Lanfermann H, Goetz F Improved imaging of Cochlear nerve hypoplasia using a 3-tesla variable flip-angle turbo spin-echo sequence and a 7-cm surface coil. *Laryngoscope* 2014;124(3):751-754

Hinrichs J, Bengel F, Wacker F, Vogel-Claussen J Infarktpneumonie - eine differenzialdiagnostische Herausforderung bei onkologischen Patienten? *Röfo* 2013;184(10):915-919

Hueper K, Gutberlet M, Rong S, Hartung D, Mengel M, Lu X,

Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F Acute Kidney Injury: Arterial Spin Labeling to Monitor Renal Perfusion Impairment in Mice- Comparison with Histopathologic Results and Renal Function. *Radiology* 2014;270(1):117-124

Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B, Wacker F, Reiche D Assessment of impaired vascular reactivity in a rat model of diabetic nephropathy: effect of nitric oxide synthesis inhibition on intrarenal diffusion and oxygenation measured by magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(10):F1428-35

Hueper K, Parikh MA, Prince MR, Schoenfeld C, Liu C, Bluemke DA, Dashnaw SM, Goldstein TA, Hoffman EA, Lima JA, Skrok J, Zheng J, Barr RG, Vogel-Claussen J Quantitative and semiquantitative measures of regional pulmonary microvascular perfusion by magnetic resonance imaging and their relationships to global lung perfusion and lung diffusing capacity: the multiethnic study of atherosclerosis chronic obstructive pulmonary disease study. *Invest Radiol* 2013;48(4):223-230

Hueper K, Rong S, Gutberlet M, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol* 2013;48(12):834-842

Huke V, Rudloff S, Brugger M, Strauch K, Berthold LD, Landmann E Prematurity is not associated with intra-abdominal adiposity in 5- to 7-year-old children. *J Pediatr* 2013;163(5):1301-1306

Kaireit T, Stamm G, Hoeschen C, Wacker FK Smartphones jetzt noch smarter? - Möglichkeit des Einsatzes als „Dosiswarner“. *Röfo* 2013;185(6):558-562

Kanaya AM, Dobrosielski DA, Ganz P, Creasman J, Gupta R, Nelacanti V, Vogel-Claussen J, Herrington D Glycemic associations with endothelial function and biomarkers among 5 ethnic groups:

the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e004283

Karantzavelos K, Shin HO, Jördens S, King B, Ringe K, Hartung D, Wacker F, von Falck C Development and evaluation of a software tool for the generation of virtual liver lesions in multidetector-row CT datasets. *Acad Radiol* 2013;20(5):614-620

Kedziorek DA, Solaiyappan M, Walczak P, Ehtiati T, Fu Y, Bulte JW, Shea SM, Brost A, Wacker FK, Kraitchman DL Using C-arm x-ray imaging to guide local reporter probe delivery for tracking stem cell engraftment. *Theranostics* 2013;3(11):916-926

Kousoulas L, Ringe KI, Winkler M, Lehner F, Richter N, Klempnauer J, Helfritz F Ligation of left renal vein for spontaneous splenorenal shunt to prevent portal hypoperfusion after orthotopic liver transplantation. *Case Rep Transplant* 2013;2013:842538

Kramer MW, Abbas M, Pertschy S, Becker JU, Kreipe HH, Kuczyk MA, Merseburger AS, Tezval H Clear-cell variant urothelial carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Rare Tumors* 2012;4(4):e48

Kriependorf M, Reifenrath H, Wacker F, Alten T, Tecklenburg A *Radiologie - der ideale Arbeitsplatz!*. KU-Gesundheitsmanagement 2013;2(2):55-57

Meyer BC, Brost A, Kraitchman DL, Gilson WD, Strobel N, Hornegger J, Lewin JS, Wacker FK Percutaneous punctures with MR imaging guidance: comparison between MR imaging-enhanced fluoroscopic guidance and real-time MR imaging guidance. *Radiology* 2013;266(3):912-919

Petri M, Ettinger M, von Falck C, Hawi N, Jagodzinski M, Haasper C Reconstruction of osteochondral defects by combined bone grafting and a bilayer collagen membrane as a sandwich technique. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(4):e36

Petri M, Namazian A, Wilke F, Ettinger M, Stübiger T, Brand S, Bengel F, Krettek C, Berding G, Jagodzinski M Repair of segmental long-bone defects by stem cell concentrate augmented scaffolds: a clinical and positron emission tomography - computed tomography analysis. *Int Orthop* 2013;37(11):2231-2237

Raatschen HJ, Fischer S, Zivcsec B, Schoenfeld CO, Hotz B, Buhr HJ, Hotz HG Non-invasive quantification of anti-angiogenic therapy by contrast-enhanced MRI in experimental pancreatic cancer. *Acta Radiol* 2014;55(2):131-139

Reiss-Zimmermann M, Gutberlet M, Köstler H, Fritsch D, Hoffmann KT Improvement of SNR and acquisition acceleration using a 32-channel head coil compared to a 12-channel head coil at 3T. *Acta Radiol* 2013;54(6):702-708

Renne J, Falck C von, Ringe KI, Raatschen HJ, Wacker F, Shin HO CT angiography for pulmonary embolism detection: the effect of breathing on pulmonary artery enhancement using a 64-row detector system. *Acta Radiol* 2013;DOI: 10.1177/0284185113507712

Ringe KI, Boll DT, Husarik DB, Bashir MR, Gupta RT, Merkle EM Lesion detection and assessment of extrahepatic findings in abdominal MRI using hepatocyte specific contrast agents—comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA. *BMC Med Imaging* 2013;13:10-2342-13-10

Ringe KI, Hinrichs J, Merkle EM, Weismüller TJ, Wacker F, Meyer BC Gadoxetate disodium in patients with primary sclerosing cholangitis: An analysis of hepatobiliary contrast excretion. *J Magn Reson Imaging* 2013;DOI: 10.1002/jmri.24381

Rothgang E, Gilson WD, Wacker F, Hornegger J, Lorenz CH, Weiss CR Rapid freehand MR-guided percutaneous needle interventions: an image-based approach to improve workflow and feasibility. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(5):1202-1212

Shehata ML, Harouni AA, Skrok J, Basha TA, Boyce D, Lechtzin N, Mathai SC, Girgis R, Osman NF, Lima JA, Bluemke DA, Hassoun PM, Vogel-Claussen J Regional and global biventricular function in pulmonary arterial hypertension: a cardiac MR imaging study. *Radiology* 2013;266(1):114-122

Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu CY, Rabinowitz D, Hueper K, Parikh MA, Gomes AS, Michos ED, Lima JA, Barr RG Impaired Left Ventricular Filling in COPD and Emphysema: Is It the Heart or the Lungs?: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest* 2013;144(4):1143-1151

Stübiger T, Jähnisch T, Reichelt A, Krettek C, Citak M, Meller R Navigated vs arthroscopic-guided drilling for reconstruction of acromioclavicular joint injuries: accuracy and feasibility. *Int J Med Robot* 2013;9(3):359-364

Suhling H, de Wall C, Rademacher J, Greer M, Boemke A, Dettmer S, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Gottlieb J Low exercise tolerance correlates with reduced inspiratory capacity and respiratory muscle function in recipients with advanced chronic lung allograft dysfunction. *Transplantation* 2013;95(8):1045-1050

Tewes S, Rodt T, Marquardt S, Evangelidou E, Wacker FK, von Falck C Evaluation eines Tablet-Computers mit hochauflösendem Display zur Befundung von Notfall-CT-Untersuchungen. *Röfo* 2013;185(11):1063-1069

Thomashow MA, Shimbo D, Parikh MA, Hoffman EA, Vogel-Claussen J, Hueper K, Fu J, Liu CY, Bluemke DA, Ventetuolo CE, Doyle MF, Barr RG Endothelial microparticles in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Chronic Obstructive Pulmonary Disease study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(1):60-68

Tudorache I, Calistru A, Baraki H, Meyer T, Höffler K, Sarikouch S, Bara C, Görler A, Hartung D, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S Orthotopic replacement of aortic heart valves with tissue-engineered grafts. *Tissue Eng Part A* 2013;19(15-16):1686-1694

von Falck C, Bratanova V, Rodt T, Meyer B, Waldeck S, Wacker F, Shin HO Influence of sinogram affirmed iterative reconstruction of CT data on image noise characteristics and low-contrast detectability: an objective approach. *PLoS One* 2013;8(2):e56875

von Falck C, Meyer B, Fegbeutel C, Länger F, Bengel F, Wacker F, Rodt T Imaging features of primary Sarcomas of the great vessels in CT, MRI and PET/CT: a single-center experience. *BMC Med Imaging* 2013;13(1):25

Wacker FK, Valdeig S, Raatschen HJ, Meyer BC C-Arm-CT - eine wertvolle Ergänzung zur DSA für Endoleak-Klassifikation bei Patienten nach endovaskulärer Therapie eines Bauchaortenaneurysmas. *Röfo* 2014;186(3):247-252

Wernecke T, von Falck C, Wittmann M, Elgeti T, Wacker FK, Meyer BC Optimal table feed in run-off CT angiography in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur Radiol* 2013;23(9):2482-2491

Zeller M, Gutberlet M, Stüb D, Ritter CO, Beer M, Hahn D, Köstler H Density weighted turbo spin echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(4):965-973

Zeller M, Müller A, Gutberlet M, Nichols T, Hahn D, Köstler H, Bartsch AJ Boosting BOLD fMRI by K-space density weighted echo planar imaging. *PLoS One* 2013;8(9):e74501

Übersichtsarbeiten

Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, Bernatik T, Bitzer M, Chavan A, Dollinger M, Domagk D, Drognitz O, Düx M, Farkas S, Folprecht G, Galle P, Geissler M, Gerken G, Habermehl D, Helmberger T, Herfarth K, Hoffmann RT, Holtmann M, Huppert P, Jakobs T, Keller M, Klempnauer J, Kolligs F, Körber J, Lang H, Lehner F, Lordick F, Lubienski A, Manns MP, Mahnken A, Möhler M, Mönch C, Neuhaus P, Niederau C, Ocker M, Otto G, Pereira P, Pott G, Riemer J, Ringe K, Ritterbusch U, Rummeny E, Schirmacher P, Schlitt HJ, Schlottmann K, Schmitz V, Schuler A, Schulze-Bergkamen H, von Schweinitz D, Seehofer D, Sitter H, Strassburg CP, Stroszczynski C, Strobel D, Tannapfel A, Trojan J, van Thiel I, Vogel A, Wacker F, Wedemeyer H, Wege H, Weinmann A, Wittekind C, Wörmann B, Zech CJ Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2013;51(11):1269-1326

Buchbeiträge, Monografien

Berthold LD Knochendichtemessung. In: Rodeck B, Zimmer KP Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung: mit 156 Tabellen. 2., überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer, 2013. S. 98

Berthold LD, Wunsch R Konventionelle Röntgenaufnahme. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U Pädiatrische Pneumologie. 3., voll. überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013. S. 204-213

Abstracts

2013 wurden 83 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Raatschen, Hans-Jürgen (PD Dr. med.): Einsatzmöglichkeiten

makromolekularer Kontrastmittel in MRT und CT: Bedeutung mikrovaskulärer Parameter für die Bildung von Tumoren.

Rodt, Thomas (PD Dr. med.): Untersuchungen zur in-vivo mikro-CT und mikro-PET der Lunge in murinen Tiermodellen.

von Falck, Christian (PD Dr. med.): Untersuchungen zur Niedrigkontrasterkennbarkeit in der Multidetektor-Spiral-Computertomographie.

Promotionen

Entrup, Jasper Wilhelm Jos (Dr. med. dent.): Automatisierte Bronchialwanddickenmessung in der Computertomographie: Einfluss von Kontrastmittel und Rekonstruktionskernel.

Stipendien

Hüper, Katja (Dr. med.): Ellen-Schmidt-Programm, Habilitationsförderung, MHH.

Sorrentino, Sajoscha (Dr. med.): Jahresstipendium der Ernst-August Schrader-Stiftung. Funktionelle Lungen-MRT für nicht-invasives Monitoring des regionalen Effektes von inhalierendem hypertonischem Kochsalz bei Patienten mit Zystischer Fibrose.

Wissenschaftspreise

Schönfeld, Christian (Dr. med.): Trainee Research Prize, Radiological Society of North America. MRI perfusion-weighted fourier decomposition values correlate with pulmonary blood flow derived by quantitative dynamic perfusion MRI of the Lung.

Hüper, Katja (Dr. med.): Trainee Research Prize, Radiological Society of North America. Assessment of delayed renal allograft function by diffusion tensor imaging and arterial spin labeled magnetic resonance imaging.

Auszeichnungen

Renne, Julius (Dr. med.): Young Investigator Award der Deutschen Röntgengesellschaft, Deutscher Röntgenkongress 2013, Hamburg. Funktionelle Analyse pulmonaler Inflammation nach endobronchialer Allergenprovokation mittels T1-mapping MRT; Magna Cum Laude Award, International Society of Magnetic Resonance in Medicine. Quantitative analysis of pulmonary inflammation after endobronchial allergen challenge using T1-mapping MRI.

Hüper, Katja (Dr. med.): Magna Cum Laude Award, International Society of Magnetic Resonance in Medicine 2013. Arterial spin labeling for quantification and monitoring of renal blood flow changes after acute kidney injury in mice - comparison with histopathology an renal function.

Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.): Generating Model Data representing a Biological Body Section US 8527244 B2 Patent.

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hans Christiansen

Tel.: 0511/532-2574 • E-Mail: christiansen.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/strahlentherapie.html

- Keywords: Tumorkontrolle, Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie, Pädiatrische Strahlenonkologie, Strahlenreaktionen von Normalgeweben, intraoperative Bestrahlung, individuelle Strahlensensibilität, Radioonkologie, Kopf-Hals-Tumoren, Prostatakarzinom, Brustkrebs, Bestrahlung bei Transplantation, Reparaturgene.

Forschungsprofil

Die Mitarbeiter der Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie bearbeiten verschiedene Forschungsprojekte, im Rahmen derer experimentell-strahlenbiologische, klinische sowie translationale Aspekte betrachtet werden. Ziel aller Forschungsprojekte ist letztlich die ständige Optimierung der radioonkologischen Behandlungskonzepte sowie die Entwicklung individualisierter Therapiestrategien, um auf der einen Seite die Tumorkontrolle zu verbessern und auf der anderen Seite auch das Risiko für mögliche akute und chronische Nebenwirkungen zu verringern, was entscheidend für die Lebensqualität der Patienten/-innen nach multimodaler onkologischer Therapie ist. In diesem Zusammenhang liegt ein Schwerpunkt der Klinik auch in der Erarbeitung und Umsetzung interdisziplinär abgestimmter, multimodaler Behandlungskonzepte, die zum Wohle des/der Patienten/-in bereits bei Diagnosestellung eine optimale Zusammenarbeit der onkologisch tätigen Fachdisziplinen und den unterschiedlichen Therapieoptionen (Operation, Strahlentherapie und medikamentöse Tumortherapie) gewährleisten.

Grundlagen-orientierte Forschung

- Molekulargenetische Aspekte und genetische Veränderungen bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms
- Nutzung der Strahlentherapie als geeignete Methode zur Vorbereitung einer suffizienten Leberzelltransplantation
- Strahlenreaktionen von Normalgeweben im Rahmen einer Strahlentherapie

Klinisch-orientierte/translationale Forschung

- Klinisch-relevante Aspekte einer genetisch gesteigerten Strahlensensibilität
- Optimierung der Behandlungskonzepte bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren Bronchialkarzinomen, Gastrointestinalen Tumoren
- Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie im Gehirn und am Körperstamm
- Bestrahlung gutartiger Erkrankungen

Pädiatrische Radioonkologie

- 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

Interdisziplinäre Forschung

- Optimierung strahlentherapeutischer Konzepte durch Erfassung und Auswertung der neukognitiven Funktion und Messung mikrostruktureller Veränderungen bei Patienten mit Hirnmetastasen
- Individualisierung der Brustkrebsbestrahlung durch Anwendung der intraoperativen Strahlentherapie (IORT)
- Interdisziplinäre klinischen Studien zu verschiedenen Tumorentitäten in Zusammenarbeit mit den zuweisenden Fachkliniken

Die Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie unterhält einen Laborbereich in Gebäude K25, in dem die Arbeitsgruppe „Experimentelle Radioonkologie“ unter naturwissenschaftlicher Leitung experimentelle Ansätze zur Erforschung verschiedener strahlenbiologischer Fragen verfolgt. Dabei kommen verschiedene biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Verfahren zur Anwendung.

Forschungsprojekte

Reparaturgenmutationen als Disposition für ein Mammakarzinom

Das Mammakarzinom zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen und tumorbezogenen Todesursachen der Frau. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt für eine Frau bei durchschnittlich ca. 10 %. In Deutschland erkranken jährlich über 46.000 Frauen an Brustkrebs, aber beachtliche Erfolge in der Früherkennung, operativen Verfahren, sowie Strahlen- und Chemotherapie führen derzeit - über alle Stadien gemittelt - zu einer ca. 85 %igen Überlebensrate der Brustkrebspatientinnen innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung.

Neben fortgeschrittenem Alter und hormonellen Faktoren besteht deutlich erhöhte Brustkrebsrisiken nach vorangegangener Exposition mit hochdosierter Röntgenstrahlung und bei einer positiven Familienanamnese (familiäre Häufung von Brustkrebs unter Blutsverwandten). Als genetische Ursachen für familiäres Mammakarzinom standen zunächst die Gene BRCA1 und BRCA2 im Vordergrund, die allerdings nur einen kleinen Teil der familiären Häufung erklären (Übersicht bei Bogdanova et al. 2013). Die meisten der disponierenden Genveränderungen bleiben immer noch unbekannt. Um diese zu identifizieren, bedarf es Familienuntersuchungen sowie großer Assoziationsstudien (hohe Zahl an Fällen und Kontrollen). Damit können neben Genen, deren Mutationen mit einer besonders hohen Erkrankungswahrscheinlichkeit verbunden sind, auch solche Dispositionen identifiziert werden, die häufiger auftreten aber mit einem relativ niedrigen Risiko assoziiert sind (niedrige Penetranz). Eine ungünstige Kombination dieser zahlreichen niedrig-penetranter Veranlagungen kann jedoch die Erkrankungswahrscheinlichkeit deutlich erhöhen.

Um genetische Analysen in großen Studien führen zu können, haben wir in Zusammenarbeit mit der Klinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover in den vergangenen Jahren bei über 1000 konsekutiv therapierten Brustkrebspatientinnen, die postoperativ eine adjuvante lokale Strahlentherapie erhielten, Proben gewonnen. Zusätzlich wurden in bilateralen Kooperationen mit weißrussischen und russischen Wissenschaftlern zwei weitere hospitalbezogene Fall-Kontroll-Studien etabliert, die jeweils 1000 oder mehr Brustkrebspatientinnen und 1000 oder mehr Kontrollpersonen aus der jeweiligen Bevölkerungsgruppe umfassen.

Technologische Fortschritte im Laufe der letzten Jahre haben die Entdeckung von genetischen Risikofaktoren durch Hochdurchsatzscreening solcher großen Brustkrebs-Fall-Kontroll-Studien ermöglicht. Mehrere Suszeptibilitätsloci mit höherer und geringerer Penetranz in mehr als 20 Genen sind so identifiziert worden (Bogdanova et al. 2013). Insgesamt wurden durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) mehr als 70 genomische Loci mit niedriger Penetranz im Rahmen multizentrischer internationaler Verbundprojekte entdeckt, an welchen die Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, sowie Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH als Gründungsmitglieder maßgeblich beteiligt sind (Bojesen et al. 2013, Garcia-Closas et al. 2013, Michailidou et al. 2013).

Die Identifizierung weiterer Brustkrebs-suszeptibilitätsgene neben BRCA1 und BRCA2 zeigte, dass viele Genpro-

dukte, deren Mutationen das familiäre Mammakarzinom verursachen, funktionell verwandt sind und in dem gleichen Signalnetzwerk zur Erkennung und Reparatur von Chromosomenbrüchen eine wichtige Rolle spielen. Wir fanden in unseren Untersuchungen beispielsweise, dass Mutationen in den Reparaturgenen PALB2 oder BLM die Erkrankungs-wahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom signifikant beeinflussen und zu Brustkrebsallelen mit moderater Penetranz zählen (Noskovicz et al. 2013, Prokofyeva et al. 2013).

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit im vergangenen Jahr war ferner das ERCC4 Gen. Sein Genprodukt, das ERCC4-Protein, bildet eine strukturspezifische Endonuklease, die bei der DNA-Reparatur bzw. an der DNA-Schadensantwort beteiligt ist. ERCC4 Genveränderungen sind für verschiedene Krebs syndrome wie die Fanconi Anämie (Subtyp FA-Q) und die Xeroderma pigmentosum (Subtyp XPF) ursächlich. Wir untersuchten in unseren Fall-Kontroll-Studien, ob das Vorliegen einer ERCC4 Mutation nur auf einem der beiden Chromosomen ausreicht, um bei der betroffenen Trägerin das Brustkrebsrisiko zu verändern. Dazu haben wir die kodierende Region des ERCC4 Gens in über 100 weißrussischen und deutschen Brustkrebspatienten sequenziert. In unserer Studie haben wir fünf bekannte und eine neue exonständige Variante, einschließlich vier „missense“-Substitutionen, aber keine trunkierende Mutation gefunden. Die Substitution p.R415Q (rs1800067), die in vorangegangenen Studien als Brustkrebs-suszeptibilitätsallel postuliert wurde, haben wir in insgesamt 3,698 Brustkrebsfällen und 2,868 Kontrollen aus Deutschland, Weißrussland und Russland genotypisiert. Wir fanden Evidenz für ein protektiven Effekt des selteneren Gln415 Allels im deutschen Fall-Kontroll-Kollektiv, mit dem stärksten Effekt für duktales Histologie (OR 0.67; 95%CI 0.49; 0.92; p=0.003). Diese Assoziation wurde allerdings in unseren weiteren Studien aus Weißrussland und Russland sowie in der kombinierten Analyse nicht bestätigt (Mantel-Haenszel OR 0.94; 95 % CI 0.81; 1.08). Die anderen entdeckten ERCC4 „missense“ Veränderungen schließen zwei bekannte seltene Varianten sowie eine neue Substitution p.E17V, die wir einmal im p.R415Q Haplotyp Hintergrund identifiziert haben, ein. Durch die zu erwartende Strukturveränderung im Protein wird die p.E17V Substitution als „probably damaging“ eingestuft und könnte somit einen Einfluss auf die Proteinfunktion haben. Weitere Studien sind erforderlich, um die funktionelle Relevanz zu klären. Aus unserer Studie können wir zunächst schließen, dass der Beitrag von Veränderungen im kodierenden Bereich von ERCC4/XPF zu erblichem Brustkrebs in Mittel- und Osteuropa wahrscheinlich klein ist (Kohlhase et al. 2014, im Druck).

Die bisher bekannten Dispositionen für Brustkrebs zeigen einen interessanten Zusammenhang zwischen der Reparatur von strahleninduzierten Chromosomenbrüchen und einem erhöhten Brustkrebsrisiko auf. Offenbar wirken wesentliche erbliche Risikofaktoren für Brustkrebs in einem gemeinsamen zellulären Abwehrmechanismus zusammen, der zur DNA-Doppelstrangbruchreparatur führt. Interaktionspartner der bekannten für Brustkrebs relevanten Tumorsuppressorproteine sind nun ihrerseits Kandidaten für eine mögliche Disposition. Häufigere Risikofaktoren mit niedrigerer Penetranz können auch Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom, insbesondere in Kombinationen beeinflussen, zu deren Identifizierung wir gemeinsam mit weiteren Forschergruppen im internationalen Breast Cancer Association Consortium zusammen arbeiten. Im weiteren Verlauf dieses Projekts ist die Ermittlung zusätzlicher Dispositionsloci und die Charakterisierung von bereits gefundenen Loci geplant, die mittelfristig bei der Früherkennung und Entwicklung neuer prognostischer und therapeutischer Strategien helfen können.

Publikationen

1. Bogdanova N, Helbig S, Dörk T (2013) Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 11:12.
2. Bojesen et al. (2013) Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nature Genetics*, 45(4):371-384.
3. Garcia-Closas et al. (2013) Genome-wide association studies identify four ER-negative specific breast cancer risk loci. *Nature Genetics*, 45(4):392-398.
4. Michailidou et al. (2013) Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nature Genetics*, 45(4): 353-361.

5. Noskowitz et al. (2013) Prevalence of PALB2 mutation c.509_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe. *Familial Cancer* [Epub ahead of print, Sep 24, 2013].
6. Prokofyeva et al. (2013) Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Research and Treatment* 137(2):533-539.
7. Kohlhase et al. (2014) Mutation analysis of the ERCC4/FANCD1 gene in hereditary breast cancer. *PLoS ONE*, published online Jan 21, 2014.

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Natalia Bogdanova (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, T. (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/MHH; BCAC (Breast Cancer Association Consortium); Förderung: Europäische Union

Weitere Forschungsprojekte

Alleinige intraoperative Bestrahlung (IORT) des Tumorbetts mittels INTRABEAM bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs vom Niedrigrisikotyp im Rahmen der internationalen TARGIT A und nationalen TARGIT E Studie mit Analyse der molekularen Zellantwort von Brustdrüsengewebe vor sowie unmittelbar nach einer hochdosierten niedrig-energetischen (50 kV) in-vivo Bestrahlung

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med), Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH, Hermann, Robert (PD Dr. med.), Strahlentherapie und Radioonkologie, Westerstede

Genetische Risikofaktoren für das Prostatacarcinom

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Prof. Dr. med), Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Meyer, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Golpon, Heiko (Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Förderung: Wirtschaft (Eli Lilly and Company)

Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Dahlke, Sören, Meier, Astrid; Kooperationspartner: Nakamura, Makoto (PD Dr. med), Klinik für Neurochirurgie, MHH, Wiese, Bettina (Dr. med.), Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung gGmbH, Hannover; Förderung: European Organisation for Research and Treatment of Cancer trial 26053-22054, CATNON Intergroup-Studie

Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (RiSK)

■ Projektleitung: Leitung der Erfassung an der MHH: Steinmann, Diana (Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Eich Hans Theodor (Prof. Dr. med.) Strahlentherapie Uniklinikum Münster; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

Kompetenznetzwerk Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON), Projekt 5 (WP5): Ärztliche Fachberatung zur Komplementärmedizin in der Onkologie: Entwicklung eines Manuals und Evaluation des Beratungsangebots

■ Projektleitung: Leitung der Erfassung an der MHH: Steinmann, Diana (Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Horneber M (Dr. med), Klinikum Nürnberg; Rostock M (Dr. med.), UKE Hamburg; Förderung: Deutsche Krebshilfe

“PoLyEurope” - Postgraduate Lymphology Training in Europe

■ Projektleitung: Bruns, Frank (Dr. med.), Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH; Förderung: Europäische Union

Etablierung eines Tiermodells zum sekundären Lymphödem

■ Projektleitung: Bruns, Frank (Dr. med.), Werner Martin (Dipl.-Phys. Dr.); Kooperationspartner: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.), Inst. für Immunmorphologie, Meier, Martin (Dr. med.), Institut für Versuchstierkunde Bildgebungszentrum, MHH; Förderung: DFG

Bestrahlung zur Konditionierung vor Hepatozyten-Transplantation: Planung eines experimentellen Forschungsvorhabens am Großtier

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schneider, Andrea (Dr. med.), Ott, Michael (PD Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Krech, Till (Dr. med.), Institut für Pathologie, MHH; Firma Cytonet und Medimplant

Untersuchungen zur Lebensqualität, kognitiven Funktion und zu emotionalen Belastungen bei Patienten mit Strahlentherapie von Hirnmetastasen

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Angela Scherwath, UKE Hamburg

Hypofraktionierte bildgeführte Hochpräzisionsbestrahlung intrazerebral und am Körperstamm.

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Gerstein, Johanna (Dr. med.); Kooperationspartner: Golpon, Heiko (Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

Inhalative Steroide zur Therapie der symptomatischen radiogenen Pneumonitis (RP) bei Patienten mit Bronchialkarzinom

■ Projektleitung: Henkenberens, Cristoph (Dr. med.), Bremer Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Golpon, Heiko (Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

Originalpublikationen

Bogdanova N, Dörk T. Molecular genetics of breast and ovarian cancer: recent advances and clinical implications. *Balkan J Med Genet* 2012;15(Suppl):75-80

Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, Beesley J, Michailidou K, Tyrer JP, Edwards SL, Pickett HA, Shen HC, Smart CE, Hillman KM, Mai PL, Lawrenson K, Stutz MD, Lu Y, Karevan R, Woods N, Johnston RL, French JD, Chen X, Weischer M, Nielsen SF, Maranian MJ, Ghoussaini M, Ahmed S, Baynes C, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, McGuffog L, Barrowdale D, Lee A, Healey S, Lush M, Tessier DC, Vincent D, Bacos F, Australian Cancer Study, Australian Ovarian Cancer Study, Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab), Gene Environment Interaction and Breast Cancer (GENICA), Swedish Breast Cancer Study (SWE-BRCA), Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), Epidemiological study of BRCA1 & BRCA2 Mutation Carriers (EMBRACE), Genetic Modifiers of Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers (GEMO), Vergote I, Lambrechts S, Despiere E, Risch HA, Gonzalez-Neira A, Rossing MA, Pita G, Doherty JA, Alvarez N, Larson MC, Fridley BL, Schoof N, Chang-Claude J, Cicek MS, Peto J, Kalli KR, Broeks A, Armasu SM, Schmidt MK, Braaf LM, Winterhoff B, Nevanlinna H, Konecny GE, Lambrechts D, Rogmann L, Guenel P, Teoman A, Milne RL, Garcia

JJ, Cox A, Shridhar V, Burwinkel B, Marme F, Hein R, Sawyer EJ, Haiman CA, Wang-Gohrke S, Andrusis IL, Moysich KB, Hopper JL, Odunsi K, Lindblom A, Giles GG, Brenner H, Simard J, Lurie G, Fasching PA, Carney ME, Radice P, Wilkens LR, Swerdlow A, Goodman MT, Brauch H, Garcia-Closas M, Hillemanns P, Winqvist R, Durst M, Devilee P, Runnebaum I, Jakubowska A, Lubinski J, Mannermaa A, Butzow R, Bogdanova NV, Dörk T, Pelttari LM, Zheng W, Lemen A, Anton-Culver H, Bunker CH, Kristensen V, Ness RB, Muir K, Edwards R, Meindl A, Heitz F, Matsuo K, du Bois A, Wu AH, Harter P, Teo SH, Schwaab I, Shu XO, Blot W, Hosono S, Kang D, Nakanishi T, Hartman M, Yatabe Y, Hamann U, Karlan BY, Sangrajrang S, Kjaer SK, Gaborieau V, Jensen A, Eccles D, Hogdall E, Shen CY, Brown J, Woo YL, Shah M, Azmi MA, Luben R, Omar SZ, Czene K, Vierkant RA, Nordestgaard BG, Flyger H, Vachon C, Olson JE, Wang X, Levine DA, Rudolph A, Weber RP, Flesch-Janys D, Iversen E, Nickels S, Schildkraut JM, Silva Idos S, Cramer DW, Gibson L, Terry KL, Fletcher O, Vitonis AF, van der Schoot CE, Poole EM, Hogervorst FB, Tworoger SS, Liu J, Bandera EV, Li J, Olson SH, Humphreys K, Orlov I, Blomqvist C, Rodriguez-Rodriguez L, Aittomaki K, Salvesen HB, Muranen TA, Wik E, Brouwers B, Krakstad C, Wauters E, Halle MK, Wildiers H, Kiemeny LA, Mulot C, Aben KK, Laurent-Puig P, Altena AM, Truong T, Massuger LF, Benitez J, Pejovic T, Perez JL, Hoatlin M, Zamora MP, Cook LS,

Balasubramanian SP, Kelemen LE, Schneeweiss A, Le ND, Sohn C, Brooks-Wilson A, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Cybulski C, Henderson BE, Menkiszak J, Schumacher F, Wentzensen N, Le Marchand L, Yang HP, Mulligan AM, Glendon G, Engelholm SA, Knight JA, Hogdall CK, Apicella C, Gore M, Tsimiklis H, Song H, Southey MC, Jager A, den Ouweland AM, Brown R, Martens JW, Flanagan JM, Kriege M, Paul J, Margolin S, Siddiqui N, Severi G, Whittemore AS, Baglietto L, McGuire V, Stegmaier C, Sieh W, Müller H, Arndt V, Labreche F, Gao YT, Goldberg MS, Yang G, Dumont M, McLaughlin JR, Hartmann A, Ekici AB, Beckmann MW, Phelan CM, Lux MP, Permut-Wey J, Peissel B, Sellers TA, Ficarazzi F, Barile M, Ziogas A, Ashworth A, Gentry-Maharaj A, Jones M, Ramus SJ, Orr N, Menon U, Pearce CL, Bruning T, Pike MC, Ko YD, Lissowska J, Figueroa J, Kupryjanczyk J, Chanock SJ, Dansonka-Mieszkowska A, Jukkola-Vuorinen A, Rzepecka IK, Pylkas K, Bidzinski M, Kauppila S, Hollestelle A, Seynaeve C, Tollenaar RA, Durda K, Jaworska K, Hartikainen JM, Kosma VM, Kataja V, Antonenkova NN, Long J, Shrubsole M, Deming-Halverson S, Lophatananon A, Siriwanarangsang P, Stewart-Brown S, Ditsch N, Lichtner P, Schmutzler RK, Ito H, Iwata H, Tajima K, Tseng CC, Stram DO, van den Berg D, Yip CH, Ikram MK, Teh YC, Cai H, Lu W, Signorello LB, Cai Q, Noh DY, Yoo KY, Miao H, Iau PT, Teo YY, McKay J, Shapiro C, Ademuyiwa F, Fountzilas G, Hsiung CN, Yu JC, Hou MF, Healey CS, Luccarini C, Peock S, Stoppa-Lyonnet D, Peterlongo P, Rebbeck TR, Piedmonte M, Singer CF, Friedman E, Thomassen M, Offit K, Hansen TV, Neuhausen SL, Szabo CI, Blanco I, Garber J, Narod SA, Weitzel JN, Montagna M, Olah E, Godwin AK, Yannoukakos D, Goldgar DE, Caldes T, Ilyanov EN, Tihomirova L, Arun BK, Campbell I, Mensenkamp AR, van Asperen CJ, van Roozendaal KE, Meijers-Heijboer H, Collee JM, Oosterwijk JC, Hoening MJ, Rookus MA, van der Luijt RB, Os TA, Evans DG, Frost D, Fineberg E, Barwell J, Walker L, Kennedy MJ, Platte R, Davidson R, Ellis SD, Cole T, Bressac-de Paillerets B, Buecher B, Damiola F, Faivre L, Frenay M, Sinilnikova OM, Caron O, Giraud S, Mazoyer S, Bonadona V, Caux-Moncoutier V, Toloczko-Grabarek A, Gronwald J, Byrski T, Spurdle AB, Bonanni B, Zaffaroni D, Giannini G, Bernard L, Dolcetti R, Manoukian S, Arnold N, Engel C, Deissler H, Rhiem K, Niederacher D, Plendl H, Sutter C, Wappenschmidt B, Borg A, Melin B, Rantala J, Soller M, Nathanson KL, Domchek SM, Rodriguez GC, Salani R, Kaulich DG, Tea MK, Paluch SS, Laitman Y, Skytte AB, Kruse TA, Jensen UB, Robson M, Gerdes AM, Ejlersen B, Foretova L, Savage SA, Lester J, Soucy P, Kuchenbaecker KB, Olsowd C, Cunningham JM, Slager S, Pankratz VS, Dicks E, Lakhani SR, Couch FJ, Hall P, Monteiro AN, Gayther SA, Pharoah PD, Reddel RR, Goode EL, Greene MH, Easton DF, Berchuck A, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, Dunning AM. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet* 2013;45(4):371-384

Chakilam S, Gandesiri M, Rau TT, Agaimy A, Vijayalakshmi M, Ivanovska J, Wirtz RM, Schulze-Luehrmann J, Benderska N, Wittkopf N, Chellappan A, Ruumelle P, Vieth M, Rave-Fränk M, Christiansen H, Hartmann A, Neufert C, Atreya R, Becker C, Steinberg P, Schneider-Stock R. Death-associated protein kinase controls STAT3 activity in intestinal epithelial cells. *Am J Pathol* 2013;182(3):1005-1020

Cole AM, Scherwath A, Ernst G, Lanfermann H, Bremer M, Steinmann D. Self-reported cognitive outcomes in patients with brain metastases before and after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):705-712

French JD, Ghossaini M, Edwards SL, Meyer KB, Michailidou K, Ahmed S, Khan S, Maranian MJ, O'Reilly M, Hillman KM, Betts JA, Carroll T, Bailey PJ, Dicks E, Beesley J, Tyrer J, Maia AT, Beck A, Knoblauch NW, Chen C, Kraft P, Barnes D, Gonzalez-Neira A, Alonso MR, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Baynes C, Conroy D, Dennis J, Bolla MK, Wang Q, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Cornelissen S, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsang P, Fasching PA, Loehberg CR, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos Santos Silva I, Johnson N, Aitken Z, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Menegaux F, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Zamora MP, Arias Perez JI, Benitez J, Anton-Culver H, Brenner H, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Lichtner P, Schmutzler RK, Engel C, Brauch H, Hamann U, Justenhoven C, GENICA Network, Aaltonen K, Heikkilä P, Aittomäki K, Blomqvist C, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Sueta A, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, kConFab Investigators, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Lambrechts D, Peeters S, Smeets A, Floris G, Chang-Claude J, Rudolph A, Nickels S, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Sardella D, Couch FJ, Wang X, Pankratz VS, Lee A, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, Ng CH, Vithana EN, Kristensen V, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrusil IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Devilee P, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Klevebring D, Schoof N, Hoening MJ, Martens JW, Collee JM, Tilanus-Linthorst M, Hall P, Li J, Liu J, Humphreys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cox A, Balasubramanian SP, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Pharoah PD, Healey CS, Shah M, Pooley KA, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Hartman M, Miao H, Sng JH, Sim X, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, McKay J, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakos D, Godwin AK, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Chen ST, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Ponder BA, Nevanlinna H, Brown MA, Chenevix-Trench G, Easton DF, Dunning AM. Functional Variants at the 11q13 Risk Locus for Breast Cancer Regulate Cyclin D1 Expression through Long-Range Enhancers. *Am J Hum Genet* 2013;92(4):489-503

Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, Michailidou K, Schmidt MK, Brook MN, Orr N, Rhee SK, Riboli E, Feigelson HS, Le Marchand L, Buring JE, Eccles D, Miron P, Fasching PA, Brauch H, Chang-Claude J, Carpenter J, Godwin AK, Nevanlinna H, Giles GG, Cox A, Hopper JL, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Dicks E, Howat WJ, Schoof N, Bojesen SE, Lambrechts D, Broeks A, Andrusil IL, Guenel P, Burwinkel B, Sawyer EJ, Hollestelle A, Fletcher O, Winqvist R, Brenner H, Mannermaa A, Hamann U, Meindl A, Lindblom A, Zheng W, Devilee P, Goldberg MS, Lubinski J, Kristensen V, Swerdlow A,

- Anton-Culver H, Dörk T, Muir K, Matsuo K, Wu AH, Radice P, Teo SH, Shu XO, Blot W, Kang D, Hartman M, Sangrajrang S, Shen CY, Southey MC, Park DJ, Hammet F, Stone J, Veer LJ, Rutgers EJ, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Peto J, Schrauder MG, Ekici AB, Beckmann MW, Dos Santos Silva I, Johnson N, Warren H, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Truong T, Laurent-Puig P, Kerbrat P, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Perez JI, Menendez P, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Lichtner P, Lochmann M, Justenhoven C, Ko YD, Gene ENvironmental Interaction and breast CAncer (GENICA) Network, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Greco D, Heikkinen T, Ito H, Iwata H, Yatabe Y, Anttonen-Kova NN, Margolin S, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Balleine R, kConFab Investigators, Tseng CC, Berg DV, Stram DO, Neven P, Dieudonne AS, Leunen K, Rudolph A, Nickels S, Flesch-Janys D, Peterlongo P, Peissel B, Bernard L, Olson JE, Wang X, Stevens K, Severi G, Baglietto L, McLean C, Coetzee GA, Feng Y, Henderson BE, Schumacher F, Bogdanova NV, Labreche F, Dumont M, Yip CH, Taib NA, Cheng CY, Shrubsole M, Long J, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Kriege M, Hoening MJ, van den Ouweland AM, van Deurzen CH, Lu W, Gao YT, Cai H, Balasubramanian SP, Cross SS, Reed MW, Signorello L, Cai Q, Shah M, Miao H, Chan CW, Chia KS, Jakubowska A, Jaworska K, Durda K, Hsiung CN, Wu PE, Yu JC, Ashworth A, Jones M, Tessier DC, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Vincent D, Bacot F, Ambrosone CB, Bandera EV, John EM, Chen GK, Hu JJ, Rodriguez-Gil JL, Bernstein L, Press MF, Ziegler RG, Millikan RM, Deming-Halverson SL, Nyante S, Ingles SA, Waisfisz Q, Tsimiklis H, Makalic E, Schmidt D, Bui M, Gibson L, Müller-Myhok B, Schmutzler RK, Hein R, Dahmon N, Beckmann L, Aaltonen K, Czene K, Irwanto A, Liu J, Turnbull C, Familial Breast Cancer Study (FBCS), Rahman N, Meijers-Heijboer H, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, stralian Breast Cancer Tissue Bank (ABCTB) Investigators, Olswood C, Slager S, Pilarski R, Ademuyiwa F, Konstantopoulou I, Martin NG, Montgomery GW, Slamon DJ, Rauh C, Lux MP, Jud SM, Bruning T, Weaver J, Sharma P, Pathak H, Tapper W, Gerty S, Durcan L, Trichopoulos D, Tumino R, Peeters PH, Kaaks R, Campa D, Canzian F, Weiderpass E, Johansson M, Khaw KT, Travis R, Clavel-Chapelon F, Kolonel LN, Chen C, Beck A, Hankinson SE, Berg CD, Hoover RN, Lissowska J, Figueroa JD, Chasman DI, Gaudet MM, Diver WR, Willett WC, Hunter DJ, Simard J, Benitez J, Dunning AM, Sherman ME, Chenevix-Trench G, Chanock SJ, Hall P, Pharoah PD, Vachon C, Easton DF, Haiman CA, Kraft P. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet* 2013;45(4):392-398
- Hennies S, Hermann RM, Gaedcke J, Grade M, Hess CF, Christiansen H, Wolff HA. Increasing toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy as positive prognostic factor for patients with esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2014;27(2):146-151
- Hermann RM, Meyer A, Becker A, Schneider M, Reible M, Carl UM, Christiansen H, Nitsche M. Effect of field size and length of plantar spur on treatment outcome in radiation therapy of plantar fasciitis: the bigger the better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):1122-1128
- Hong B, Krauss JK, Bremer M, Karstens JH, Heissler HE, Nakamura M. Vestibular schwannoma microsurgery for recurrent tumors after radiation therapy or previous surgical resection. *Otol Neurotol* 2014;35(1):171-181
- Justenhoven C, Pentimalli D, Rabstein S, Harth V, Lotz A, Pesch B, Brüning T, Dörk T, Schürmann P, Bogdanova N, Park-Simon TW, Couch FJ, Olson JE, Fasching PA, Beckmann MW, Häberle L, Ekici A, Hall P, Czene K, Liu J, Li J, Baisch C, Hamann U, Ko YD, Brauch H. CYP2B6*6 is associated with increased breast cancer risk. *Int J Cancer* 2013;134(2):426-430
- Kriz J, Eich HT, Bruns F, Heyd R, Schäfer U, Haverkamp U, Büntzel J, Seegenschmiedt H, Micke O. Radiotherapy in langerhans cell histiocytosis - a rare indication in a rare disease. *Radiat Oncol* 2013;8(1):233-717X-8-233
- Meyer A, Wassermann J, Warszawski-Baumann A, Baumann R, Machtens S, Karstens JH, Christiansen H, Merseburger A, Kuczyk MA, von Klot C. Segmental dosimetry, toxicity and long-term outcome in patients with prostate cancer treated with permanent seed implants. *BJU Int* 2013;111(6):897-904
- Meyer KB, O'Reilly M, Michailidou K, Carlebur S, Edwards SL, French JD, Prathalingham R, Dennis J, Bolla MK, Wang Q, de Santiago I, Hopper JL, Tsimiklis H, Apicella C, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Van t Veer LJ, Hogervorst FB, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Fasching PA, Lux MP, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos Santos Silva I, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Menegaux F, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Zamora MP, Arias JJ, Benitez J, Neuhausen S, Anton-Culver H, Zogas A, Dur CC, Brenner H, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Schmutzler RK, Engel C, Ditsch N, Brauch H, Brüning T, Ko YD, GENICA Network, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Yatabe Y, Dörk T, Helbig S, Bogdanova NV, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Lambrechts D, Thienpont B, Christiaens MR, Smeets A, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Bernard L, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Purrington K, Giles GG, Severi G, Baglietto L, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, Phuah SY, Kristensen V, Grenaker Alnaes G, Borresen-Dale AL, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Darabi H, Eriksson K, Hoening MJ, Martens JW, van den Ouweland AM, van Deurzen CH, Hall P, Li J, Liu J, Humphreys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cox A, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Pharoah PD, Ghousaini M, Harrington P, Tyrer J, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, Hartman M, Hui M, Lim WY, Buhari SA, Hamann U, Forsti A, Rudiger T, Ulmer HU, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Vachon

C, Slager S, Fostira F, Pilarski R, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Hou MF, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Ponder BA, Dunning AM, Easton DF. Fine-Scale Mapping of the FGFR2 Breast Cancer Risk Locus: Putative Functional Variants Differentially Bind FOXA1 and E2F1. *Am J Hum Genet* 2013;93(6):1046-1060

Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, Schmidt MK, Chang-Claude J, Bojesen SE, Bolla MK, Wang Q, Dicks E, Lee A, Turnbull C, Rahman N, Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Collaboration, Fletcher O, Peto J, Gibson L, Dos Santos Silva I, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Czene K, Irwanto A, Liu J, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Adank M, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON), van der Luijt RB, Hein R, Dahmen N, Beckman L, Meindl A, Schmutzler RK, Müller-Myhsok B, Lichtner P, Hopper JL, Southey MC, Makalic E, Schmidt DF, Uitterlinden AG, Hofman A, Hunter DJ, Chanock SJ, Vincent D, Bacot F, Tessier DC, Canisius S, Wessels LF, Haiman CA, Shah M, Luben R, Brown J, Luccarini C, Schoof N, Humphreys K, Li J, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Couch FJ, Wang X, Vachon C, Stevens KN, Lambrechts D, Moisse M, Paridaens R, Christiaens MR, Rudolph A, Nickels S, Flesch-Janys D, Johnson N, Aitken Z, Aaltonen K, Heikkinen T, Broeks A, Veer LJ, van der Schoot CE, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Menegaux F, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Zamora MP, Perez JI, Pita G, Alonso MR, Cox A, Brock IW, Cross SS, Reed MW, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, kConFab Investigators, stralian Ovarian Cancer Study Group, Lindblom A, Margolin S, Hoening MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Jager A, Bui QM, Stone J, Dite GS, Apicella C, Tsimiklis H, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Figueroa J, Lissowska J, Brinton L, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Brauch H, Hamann U, Bruning T, GENICA (Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany) Network, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bonanni B, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Kristensen VN, Anton-Culver H, Slager S, Toland AE, Edge S, Fostira F, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Sueta A, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Teo SH, Yip CH, Phuah SY, Cornes BK, Hartman M, Miao H, Lim WY, Sng JH, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Ding SL, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Blot WJ, Signorello LB, Cai Q, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Simard J, Garcia-Closas M, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Benitez J, Easton DF. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013;45(4):353-361

Milne RL, Herranz J, Michailidou K, Dennis J, Tyrer JP, Zamora MP, Arias-Perez JI, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Wang Q, Bolla MK, Czene K, Eriksson M, Humphreys K, Darabi H, Li J, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Zogas A, Clarke CA, Hopper JL,

Dite GS, Apicella C, Southey MC, Chenevix-Trench G, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker M, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Wang X, Olson JE, Vachon C, Purrington K, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Dunning AM, Shah M, Guenel P, Truong T, Sanchez M, Mulot C, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Lindblom A, Margolin S, Hoening MJ, Hollestelle A, Collee JM, Jager A, Cox A, Brock IW, Reed MW, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Dumont M, Soucy P, Dörk T, Bogdanova NV, Hamann U, Forsti A, Rudiger T, Ulmer HU, Fasching PA, Haerberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Radice P, Peterlongo P, Peissel B, Mariani P, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Marme F, Burwinkel B, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Floris G, Leunen K, Alnaes GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Garcia-Closas M, Chanock SJ, Lissowska J, Figueroa JD, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Rutgers EJ, Brauch H, Bruning T, Ko YD, The GENICA Network, Couch FJ, Toland AE, The TNBCC, Yannoukacos D, Pharoah PD, Hall P, Benitez J, Malats N, Easton DF. A large-scale assessment of two-way SNP interactions in breast cancer susceptibility using 46 450 cases and 42 461 controls from the breast cancer association consortium. *Hum Mol Genet* 2014;23(7):1934-1946

Müller K, Diez B, Muggeri A, Pietsch T, Friedrich C, Rutkowski S, von Hoff K, von Bueren AO, Zwiener I, Bruns F. What's in a name? Intracranial peripheral primitive neuroectodermal tumors and CNS primitive neuroectodermal tumors are not the same. *Strahlenther Onkol* 2013;189(5):372-379

Noskovicz M, Bogdanova N, Bermisheva M, Takhirova Z, Antonenkova N, Khusnutdinova E, Bremer M, Christiansen H, Park-Simon TW, Hillemanns P, Dörk T. Prevalence of PALB2 mutation c.509_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe. *Fam Cancer* 2013;DOI: 10.1007/s10689-013-9684-1

Permeth-Wey J, Lawrenson K, Shen HC, Velkova A, Tyrer JP, Chen Z, Lin HY, Ann Chen Y, Tsai YY, Qu X, Ramus SJ, Karevan R, Lee J, Lee N, Larson MC, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Antoniou AC, Armasu SM, stralian Cancer Study, stralian Ovarian Cancer Study, Bacot F, Baglietto L, Bandera EV, Barnholtz-Sloan J, Beckmann MW, Birrer MJ, Bloom G, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Brown R, Butzow R, Cai Q, Campbell I, Chang-Claude J, Chanock S, Chenevix-Trench G, Cheng JQ, Cicek MS, Coetzee GA, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2, Cook LS, Couch FJ, Cramer DW, Cunningham JM, Dansonka-Mieszkowska A, Despierre E, Doherty JA, Dörk T, du Bois A, Durst M, Easton DF, Eccles D, Edwards R, Ekici AB, Fasching PA, Fens-termacher DA, Flanagan JM, Garcia-Closas M, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool RM, Gonzalez-Bosquet J, Goodman MT, Gore M, Gorski B, Gronwald J, Hall P, Halle MK, Harter P, Heitz F,

- Hillemanns P, Hoatlin M, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Jakubowska A, Jensen A, Jim H, Kalli KR, Karlan BY, Kaye SB, Kelemen LE, Kiemeny LA, Kikkawa F, Konecny GE, Krakstad C, Kruger Kjaer S, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Lancaster JM, Le ND, Leminen A, Levine DA, Liang D, Kiong Lim B, Lin J, Lissowska J, Lu KH, Lubinski J, Lurie G, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, Menon U, Modugno F, Moysich KB, Nakanishi T, Narod SA, Nedergaard L, Ness RB, Nevanlinna H, Nickels S, Noushmehr H, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Pike MC, Poole EM, Raska P, Renner SP, Risch HA, Rodriguez-Rodriguez L, Anne Rossing M, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schwaab I, Severi G, Shridhar V, Shu XO, Shvetsov YB, Sieh W, Song H, Southey MC, Spiewankiewicz B, Stram D, Sutphen R, Teo SH, Terry KL, Tessier DC, Thompson PJ, Tworoger SS, van Altena AM, Vergote I, Vierkant RA, Vincent D, Vitonis AF, Wang-Gohrke S, Palmieri Weber R, Wentzensen N, Whittemore AS, Wik E, Wilkens LR, Winterhoff B, Ling Woo Y, Wu AH, Xiang YB, Yang HP, Zheng W, Ziogas A, Zulkifli F, Phelan CM, Iversen E, Schildkraut JM, Berchuck A, Fridley BL, Goode EL, Pharoah PD, Monteiro AN, Sellers TA, Gayther SA. Identification and molecular characterization of a new ovarian cancer susceptibility locus at 17q21.31. *Nat Commun* 2013;4:1627
- Pharoah PD, Tsai YY, Ramus SJ, Phelan CM, Goode EL, Lawrenson K, Buckley M, Fridley BL, Tyrer JP, Shen H, Weber R, Karevan R, Larson MC, Song H, Tessier DC, Bacot F, Vincent D, Cunningham JM, Dennis J, Dicks E, stralian Cancer Study, stralian Ovarian Cancer Study Group, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Armasu SM, Baglietto L, Bandera EV, Beckmann MW, Birrer MJ, Bloom G, Bogdanova N, Brenton JD, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Brown R, Butzow R, Campbell I, Carney ME, Carvalho RS, Chang-Claude J, Chen YA, Chen Z, Chow WH, Cicek MS, Coetzee G, Cook LS, Cramer DW, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, Despiere E, Doherty JA, Dörk T, du Bois A, Durst M, Eccles D, Edwards R, Ekici AB, Fasching PA, Fenstermacher D, Flanagan J, Gao YT, Garcia-Closas M, Gentry-Maharaj A, Giles G, Gijshi A, Gore M, Gronwald J, Guo Q, Halle MK, Harter P, Hein A, Heitz F, Hillemanns P, Hoatlin M, Hogdall E, Hogdall CK, Hosono S, Jakubowska A, Jensen A, Kalli KR, Karlan BY, Kelemen LE, Kiemeny LA, Kjaer SK, Konecny GE, Krakstad C, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee N, Lee J, Leminen A, Lim BK, Lissowska J, Lubinski J, Lundvall L, Lurie G, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, Menon U, Modugno F, Moysich KB, Nakanishi T, Narod SA, Ness RB, Nevanlinna H, Nickels S, Noushmehr H, Odunsi K, Olson S, Orlow I, Paul J, Pejovic T, Pelttari LM, Permut-Wey J, Pike MC, Poole EM, Qu X, Risch HA, Rodriguez-Rodriguez L, Rossing MA, Rudolph A, Runnebaum I, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schwaab I, Severi G, Shen H, Shridhar V, Shu XO, Sieh W, Southey MC, Spellman P, Tajima K, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Timorek A, Tworoger SS, van Altena AM, van den Berg D, Vergote I, Vierkant RA, Vitonis AF, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wik E, Winterhoff B, Woo YL, Wu AH, Yang HP, Zheng W, Ziogas A, Zulkifli F, Goodman MT, Hall P, Easton DF, Pearce CL, Berchuck A, Chenevix-Trench G, Iversen E, Monteiro AN, Gayther SA, Schildkraut JM, Sellers TA. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. *Nat Genet* 2013;45(4):362-370
- Rades D, Veninga T, Bajrovic A, Karstens JH, Schild SE. A validated scoring system to identify long-term survivors after radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 2013;189(6):462-466
- Rave-Fränk M, Malik IA, Christiansen H, Naz N, Sultan S, Amanzada A, Blaschke M, Cameron S, Ahmad S, Hess CF, Ramadori G, Moriconi F. Rat model of fractionated (2 Gy/day) 60 Gy irradiation of the liver: long-term effects. *Radiat Environ Biophys* 2013;52(3):321-338
- Sag CM, Wolff HA, Neumann K, Opiela MK, Zhang J, Steuer F, Sowa T, Gupta S, Schirmer M, Hunlich M, Rave-Fränk M, Hess CF, Anderson ME, Shah AM, Christiansen H, Maier LS. Ionizing radiation regulates cardiac Ca handling via increased ROS and activated CaMKII. *Basic Res Cardiol* 2013;108(6):385-013-0385-6. Epub 2013 Sep 26
- Shen H, Fridley BL, Song H, Lawrenson K, Cunningham JM, Ramus SJ, Cicek MS, Tyrer J, Stram D, Larson MC, Kobel M, PRACTICAL Consortium, Ziogas A, Zheng W, Yang HP, Wu AH, Wozniak EL, Ling Woo Y, Winterhoff B, Wik E, Whittemore AS, Wentzensen N, Palmieri Weber R, Vitonis AF, Vincent D, Vierkant RA, Vergote I, Van Den Berg D, Van Altena AM, Tworoger SS, Thompson PJ, Tessier DC, Terry KL, Teo SH, Templeman C, Stram DO, Southey MC, Sieh W, Siddiqui N, Shvetsov YB, Shu XO, Shridhar V, Wang-Gohrke S, Severi G, Schwaab I, Salvesen HB, Rzepecka IK, Runnebaum IB, Anne Rossing M, Rodriguez-Rodriguez L, Risch HA, Renner SP, Poole EM, Pike MC, Phelan CM, Pelttari LM, Pejovic T, Paul J, Orlow I, Zawiah Omar S, Olson SH, Odunsi K, Nickels S, Nevanlinna H, Ness RB, Narod SA, Nakanishi T, Moysich KB, Monteiro AN, Moes-Sosnowska J, Modugno F, Menon U, McLaughlin JR, McGuire V, Matsuo K, Mat Adenan NA, Massuger LF, Lurie G, Lundvall L, Lubinski J, Lissowska J, Levine DA, Leminen A, Lee AW, Le ND, Lambrechts S, Lambrechts D, Kupryjanczyk J, Krakstad C, Konecny GE, Kruger Kjaer S, Kiemeny LA, Kelemen LE, Keenan GL, Karlan BY, Karevan R, Kalli KR, Kajiyama H, Ji BT, Jensen A, Jakubowska A, Iversen E, Hosono S, Hogdall CK, Hogdall E, Hoatlin M, Hillemanns P, Heitz F, Hein R, Harter P, Halle MK, Hall P, Gronwald J, Gore M, Goodman MT, Giles GG, Gentry-Maharaj A, Garcia-Closas M, Flanagan JM, Fasching PA, Ekici AB, Edwards R, Eccles D, Easton DF, Durst M, du Bois A, Dörk T, Doherty JA, Despiere E, Dansonka-Mieszkowska A, Cybulski C, Cramer DW, Cook LS, Chen X, Charbonneau B, Chang-Claude J, Campbell I, Butzow R, Bunker CH, Brueggmann D, Brown R, Brooks-Wilson A, Brinton LA, Bogdanova N, Block MS, Benjamin E, Beesley J, Beckmann MW, Bandera EV, Baglietto L, Bacot F, Armasu SM, Antonenkova N, Anton-Culver H, Aben KK, Liang D, Wu X, Lu K, Hildebrandt MA, stralian Ovarian Cancer Study Group, stralian Cancer Study, Schildkraut JM, Sellers TA, Huntsman D, Berchuck A, Chenevix-Trench G, Gayther SA, Pharoah PD, Laird PW, Goode EL, Leigh Pearce C. Epigenetic analysis leads to identification of HNF1B as a subtype-specific susceptibility gene for ovarian cancer. *Nat Commun* 2013;4:1628
- Sultan S, Cameron S, Ahmad S, Malik IA, Schulte FC, Hielscher R, Rave-Fränk M, Hess CF, Ramadori G, Christiansen H. Serum Lipocalin2 is a potential biomarker of liver irradiation damage.

Liver Int 2013;33(3):459-468

Weber A, Bartscht T, Karstens JH, Schild SE, Rades D. Brustkrebspatientinnen mit metastatisch bedingter Rückenmarkskompression: Anzahl metastatisch befallener extraspinaler Organe beeinflusst das Überleben. *Strahlenther Onkol* 2014;190(3):283-286

Weber A, Bartscht T, Karstens JH, Schild SE, Rades D. Survival in patients with metastatic spinal cord compression from prostate cancer is associated with the number of extra-spinal organs involved. *Anticancer Res* 2013;33(10):4505-4507

Wolff HA, Wolff CR, Hess CF, Jung K, Sennhenn-Kirchner S, Hinterthaler M, Müller-Dornieden A, Körber W, Marten-Engelke K, Roedel R, Christiansen H, Engelke C. Second primary malignancies in head and neck cancer patients: high prevalence of curable-stage disease. *Strahlenther Onkol* 2013;189(10):874-880

Übersichtsarbeiten

Bogdanova N, Helbig S, Dörk T. Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle. *Hered Cancer Clin Pract* 2013;11(1):12

Christiansen H, Wolff HA. Primäre kurative Radiochemotherapie beim Nasopharynxkarzinom. Kumulative Cisplatin-Dosis prognostisch signifikant. *Strahlenther Onkol* 2013;189(3):269-270

Hermann RM, Christiansen H, Rödel RM. Lymph node positive head and neck carcinoma after curative radiochemotherapy: a long lasting debate on elective post-therapeutic neck dissections comes to a conclusion. *Cancer Radiother* 2013;17(4):323-331

Lordick F, Forstmeier D, Ahlborn M, Becker-Schiebe M, Hoffmann W, Schumacher G. Medikamentöse Therapie der Peritonealkarzinose. *Viszeralmedizin* 2013;29(4):213-219

Abstracts

2013 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Biancosino, Ariana (Dr. med.): Postoperative periclavicular radiotherapy in breast cancer patients with 1-3 positive axillary lymph nodes: Outcome and morbidity.

Märtens, Bettina (Dr. med.): Hypofractionated stereotactic radiotherapy of limited brain metastases: a single centre individualized treatment approach.

Wassermann, Julia Elisa (Dr. med.): Zusammenhang zwischen Nebenwirkungsrisiko und Partialvolumenbelastung bei der LDR - Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.): Sprecher der „Akademie der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) zur Fort- und Weiterbildung in der Radioonkologie“; Gutachter für diverse wissenschaftliche Zeitschriften, Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Zeitschrift „Strahlentherapie und Onkologie“.

Bremer, Michael (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Strahlentherapie Onkologie*, *Radiation Oncology*; Wissenschaftlicher Beirat der Fachzeitschrift *Strahlentherapie Onkologie*; DEGRO Beauftragter für die Entwicklung von S3 Leitlinie für das Nierenzellkarzinom.

Bruns, Frank (Dr. med.): Mitglied der Leitlinienkommission „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“.

Klinik für Nuklearmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Frank Bengel

Tel.: 0511/532-2577 • E-Mail: bengel.frank@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nuklearmedizin.html

■ Keywords: Molekulare Bildgebung, Hybrid-Bildgebung, SPECT, PET, Radiopharmazeutische Chemie, Radionuklid-Therapie

Forschungsprofil

Die Klinik für Nuklearmedizin verfolgt ein translationales Forschungskonzept zur Etablierung und Weiterentwicklung molekularer In Vivo Diagnostik und Therapie. In enger interdisziplinärer Vernetzung werden biologische Abläufe identifiziert, die insbesondere für die fachübergreifenden Schwerpunkte der MHH von Bedeutung sind. Beispiele hierfür sind Inflammation, Regeneration und Zell-Trafficking.

Geeignete Tracer zur Visualisierung der Zielstruktur werden von radio-chemischer bzw. radio-pharmazeutischer Seite entwickelt und erprobt, unter Nutzung des klinik-eigenen Zyklotrons sowie der Radiochemie-Labors. Im präklinischen Umfeld werden die Tracer auf Ihre Wertigkeit getestet und zur molekularen Analyse von Krankheits- und Therapiemechanismen eingesetzt. Hierfür steht ein Labor für präklinische molekulare Bildgebung, ausgestattet mit dedizierten Kleintier-SPECT/CT und -PET/CT Kameras, zur Verfügung. Erfolge im präklinischen Bereich tragen dann zu einer Erprobung in der klinischen Forschung bei, bevor die molekularen Bildgebungs- und Therapieansätze zu einer verbesserten Patientenversorgung angewendet werden. Die klinischen Bereiche der Nuklearmedizin, bestehend aus neuem PET-Zentrum mit High-End 128-Zeilen-PET/CT, konventioneller (SPECT-)Diagnostik mit neuer High-End Halbleiterkamera und 16-Zeilen SPECT/CT, und seit Juni 2013 wiedereröffneter, renovierter Radionuklid-Therapiestation, stehen hierfür zur Verfügung und ermöglichen eine direkte Umsetzung von erhobenen präklinischen Daten unter Verwendung gleichwertiger Messtechnologie.

Ziel der Forschungsaktivitäten ist es, die Erkennung und Behandlung verschiedener Krankheiten, insbesondere des Herz/Kreislaufsystems und des Nervensystems, sowie von Tumorerkrankungen individuell zu optimieren.

Forschungsprojekte

Klinische molekulare Bildgebung der biologischen Aktivität atherosklerotischer Gefäßwandläsionen

In der Betrachtung der Arteriosklerose hat es in den letzten Jahren einen Paradigmenwechsel gegeben, nach dem davon ausgegangen wird, dass Progression der Erkrankung und daraus resultierende Komplikationen wie akute Gefäßverschlüsse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) und Gewebsschädigungen im Gefäßversorgungsgebiet mehr durch die biologische Aktivität von Gefäßwandveränderungen als durch den morphologischen Stenosegrad bestimmt werden.

Ob ein arteriosklerotischer Plaque vulnerabel ist, und somit zur Ruptur und zum Gefäßverschluss neigt, hängt u.a. vom Ausmaß der Inflammation in der betroffenen Gefäßwand ab. Die nichtinvasive Erkennung dieser entzündlichen Reaktion ist zu einem bevorzugten Ziel der molekularen Bildgebung geworden. Dabei wurden bisher in präklinischen und klinischen Arbeiten, bis hin zu multizentrischen klinischen Studien, Radiopharmazeutika wie F-18 Deoxyglukose (erhöhter Zuckerstoffwechsel in Makrophagen), markierte RGD-Peptide (erhöhte Integrinexpression/Angiogenese), oder markierte Apoptosemarker (programmierter Zelltod von Makrophagen) eingesetzt.

Da diese Marker durch eine eingeschränkte Spezifität des Signals oder durch beschränkte Verfügbarkeit zum Teil erheblichen Limitationen unterliegen, hat sich das vorliegende Projekt die Untersuchung weiterer molekularer Bildgebungsmarker und Zielstrukturen zum Ziel gesetzt.

Eine solche Struktur ist der Somatostatin-Rezeptor Subtyp 2 (SSTR2). Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass SSTR2 auf aktivierten Makrophagen überexprimiert wird. Die molekulare Bildgebung von SSTR2 mit PET-CT und dem spezifischen Marker Gallium-68 DOTATATE wird routinemäßig in der Onkologie, zum Staging und in der Therapiekontrolle bei neuroendokrinen Tumoren eingesetzt. In dieser Situation kann dann, bei positivem Nachweis SSTR2-exprimierender Tumorherde, auch eine Therapie mit dem gleichen radioaktiv markierten Molekül erfolgen, indem der Positronenstrahler Gallium-68 durch den therapeutischen Beta-Strahler Lutetium-177 ersetzt wird.

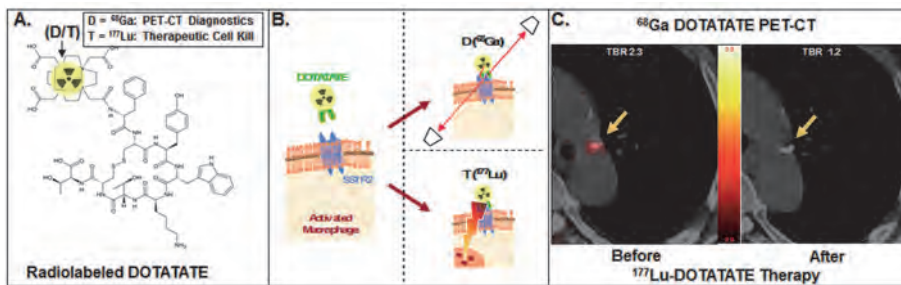


Abb. 1: (A.) Chemische Struktur des Somatostatin-Rezeptor Typ 2 (SSTR2) Liganden DOTATATE. Die Substanz ist für diagnostische Zwecke (D) mit dem Positronen-Strahler ⁶⁸Ga, und für therapeutische Zwecke (T) mit dem Beta-Strahler ¹⁷⁷Lu markierbar. (B.) SSTR2 wird auf aktivierten Makrophagen überexprimiert. DOTATATE erlaubt, je nach eingesetztem Radioisotop, die diagnostische Erkennung entzündlicher Herde (oben), und die therapeutische Ausschaltung der exprimierenden Zellen (unten). (C.) PET-CT Fusionsbilder zeigen DOTATATE-Speicherung in einem teilweise kalzifizierten Plaque der Aorta (links), die nach Therapie nicht mehr nachweisbar ist (rechts).

Um die Hypothese zu testen, dass mittels Ga-68 DOTATATE nicht nur biologisch aktive (entzündete) arteriosklerotische Gefäßwandläsionen durch PET-CT erkannt werden können, sondern diese auch durch eine Therapie mit Lu-177 DOTATATE biologisch verändert werden können, wurde eine Gruppe von Tumorpatienten analysiert, die mehrere PET-CT Scans und eine Therapie mit DOTATATE erhalten hatten. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Patienten nicht nur SSTR2-exprimierende Gefäßwandläsionen aufwiesen, die mit bekannten Risikofaktoren der Arteriosklerose korrelierten. Es konnte auch gezeigt werden, dass diese Läsionen ohne Therapie bei seriellen PET-CT Scans am gleichen Patienten reproduzierbar nachweisbar waren. Durch eine SSTR2-gezielte Radionuklid-Therapie, die bei den Patienten aufgrund einer Tumorphase erfolgt war, konnte dann jedoch auch ein positiver Effekt auf die Gefäßwandläsionen gefunden werden, bei denen die SSTR2-Expression abnahm oder sogar komplett verschwand.

Zwar kann es in dieser Studie nicht belegt werden, es ist jedoch zumindest gerechtfertigt, zu spekulieren, dass durch die SSTR2-gezielte Therapie eine Stabilisierung bzw. Regeneration von entzündlichen Gefäßwandveränderungen erreicht werden kann. Der nächste Schritt nach der jetzt publizierten Erstbeobachtung wäre eine prospektive Anwendung der Diagnostik bei Patienten mit primär arteriosklerotischen Erkrankungen, möglicherweise gefolgt von einer gezielten Therapie (die auch katheterbasiert im Zielgebiet erfolgen könnte) in einem nächsten Schritt. Ein weiterer Vorteil von DOTATATE ist, dass im Gegensatz zum häufig verwendeten Marker FDG meist kein Uptake im Myokard zu finden ist, und somit ggf. sogar fokale Anreicherungen in Koronararterien abgegrenzt werden können.

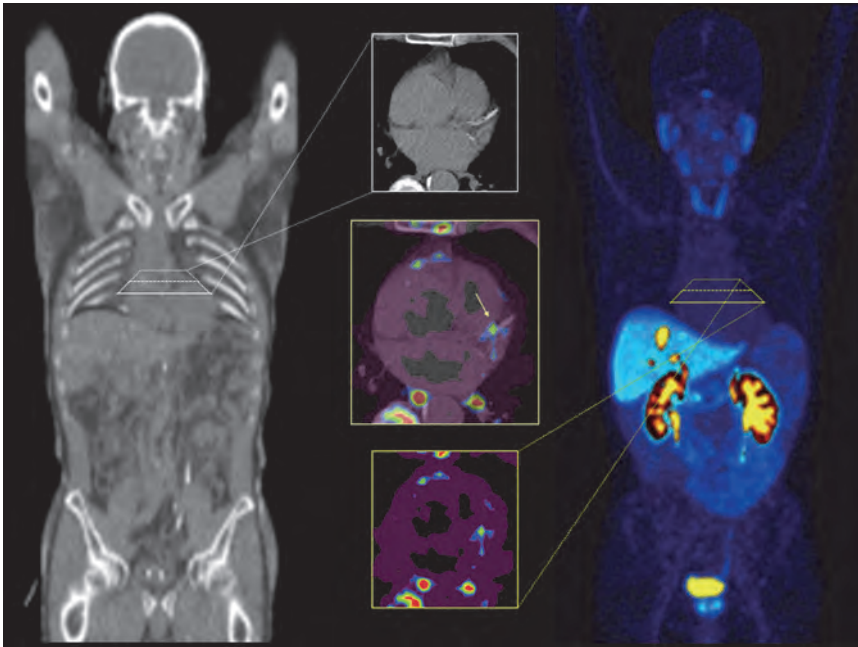


Abb. 2: Identifikation einer Anreicherung des Somatostatin-Rezeptorliganden Ga-68 DOTATATE in einem Koronarplaque mittels PET-CT, als Hinweis auf biologische Aktivität. Mittig sind transaxiale Schnittbilder der Herzregion gezeigt, deren Lage in Ganzkörper-CT (links) und PET (rechts) spezifiziert wird. Es zeigt sich ein im CT verkalkter Plaque der linken Koronarie, der im PET eine Signalanhebung aufweist (Pfeil).

Auch weitere evtl. geeignete Marker der Entzündungsaktivität atherosklerotischer Plaques werden durch die Analyse klinischer PET-CT Patienten getestet. Dazu gehört auch die Aminosäure C-11 Methionin, die bei Tumorpatienten und Hyperparathyreoidismus klinisch eingesetzt wird, die jedoch auch in Makrophagen angereichert wird. Bei klinisch mit Methionin PET-CTuntersuchten Patienten konnten erste Analysen zeigen, dass ebenfalls Anreicherungen in der Gefäßwand abgrenzbar sind, die mit etablierten atherosklerotischen Risikofaktoren wie Diabetes, Adipositas und Hypertension korrelieren.

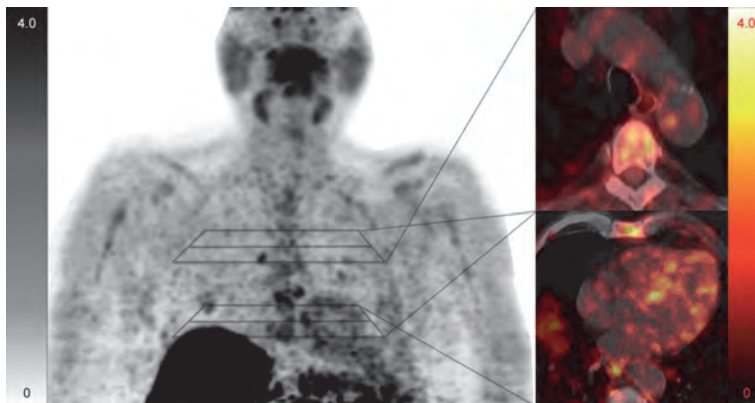


Abb. 3: Eine klinische PET-CT Untersuchung mit C-11 Methionin bei einem Patienten mit Hyperparathyreoidismus zeigt Anreicherungen von Methionin auch in der aortalen Gefäßwand.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse sind als Hypothesen-Generation für weitere prospektive Arbeiten zu verstehen. Sie zeigen elegant das Grundprinzip der molekularen Radionuklid-Bildgebung auf, mit der biologische Veränderungen in vivo gezielt erkannt werden können. Neben klinischen Anwendungen der molekularen Plaquebildung zur Testung des Früherkennungspotenzials und des Therapiemonitorings bei primären Gefäßerkrankungen sollen die gleichen Techniken jedoch auch zurück in den präklinischen Bereich überführt werden, um in der arteriosklerotischen Grundlagenforschung und bei der Medikamentenentwicklung im Tiermodell eingesetzt zu werden.

■ Projektleitung: Bengel, Frank M. (Prof. Dr. med.), Schatka, Imke; Kooperationspartner: Wollenweber, Tim (Dr. med.), Reichelt, Stephanie, Kager, Diana, Klinik für Nuklearmedizin, Walte, Almut (Dr. rer. nat.), Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung Radiopharmazeutische Chemie der Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: Exzellenzcluster Rebirth2

Weitere Forschungsprojekte

Radionuclide Molecular Imaging in Regenerative Sciences

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bankstahl, Jens (PhD), Thackeray, James (PhD), Eilert, Silvia, Felsch, Petra, Kanwischer, Alexander; Präklinische molekulare Bildgebung der Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: Exzellenzcluster Rebirth2

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 (R01 HL092985)

Molecular Imaging of the Myocardium

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: EU FP7 PIRG08-GA-2010-276889

Identifying novel biomarkers of epilepsy and their combinations in animal models

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens (PhD); Kooperationspartner: Marion Bankstahl (Prof. Dr. med. vet.), Löscher, W. (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, W. (Prof. Dr.), Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, M. (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, X. (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: EU FP7 Konsortium „Targets and biomarkers for antiepileptogenesis“ (FP7 EPITARGET GA-2013-602102)

Unraveling the complex pathophysiology of epileptogenesis for preclinical development of new disease-modifying combinatorial treatments

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens (PhD); Kooperationspartner: Marion Bankstahl (Prof. Dr. med. vet.), Löscher, W. (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, W. (Prof. Dr.), Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, M. (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, X. (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: EU FP7 Konsortium „Targets and biomarkers for antiepileptogenesis“ (FP7 EPITARGET GA-2013-602102)

Untersuchungen zu Entzündungs-assoziierten Veränderungen während der Epileptogenese mittels molekularer nuklearmedizinischer Bildgebung im Tiermodell

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens (PhD); Kooperationspartner: Marion Bankstahl (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, W. (Prof. Dr.), Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, M. (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, X. (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: HiLF, MHH

TRACEnTREAT – Molecular technology for nuclear imaging and radionuclide therapy

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: van de Graaf, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Denkova, Antonia (Dr. rer. nat.), Wolterbeek, Bert (Prof. Dr. rer. nat.), Eduardo Mendes, TU Delft, Niederlande, De Jong, Marion (Prof. dr. rer. nat.), Erasmus MC Rotterdam, Niederlande, Dubruel, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Ghent, Belgien, Schosseler, Francois (Prof. Dr. rer. nat.), CNRS, Institute Charles Sadron, Straßburg, Frankreich, Rösch, Frank (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Mainz; Förderung: EU (Marie Curie ITN, EC-GA 317019)

Quantitative Imaging of Liver Fibrosis and Fibrogenesis

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH, Schuppan, Detlef (Prof. Dr. rer. nat., Dr. med.), Universitätsmedizin Mainz; Rösch, Frank (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Mainz; Förderung: EU (ERC-AdG 294856, Unterprojekt)

Development of Radionuclide-conjugated Microprotein-based Lead Structures Against Defined Targets via Evolutionary Protein Design

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH, Sahin, Ugur (Prof. Dr. med.), Universitätsmedizin Mainz, Rösch, Frank (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Mainz, Kolmar, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), TU Darmstadt; Förderung: BMBF; Exzellenzcluster "CI3 - Cluster für Individualisierte ImmunIntervention" (Uni Mainz)

Entwicklung geeigneter Strategien für die radioaktive Markierung nanodimensionaler polymerer Therapeutika und die Einführung von Erkennungsstrukturen

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH, Rösch, Frank (Prof. Dr. rer. nat.), Zentel, Rudolf (Prof. Dr. rer. nat.) Universität Mainz; Förderung: DFG; Sonderforschungsbereich 1066 "Nanodimensionale polymere Therapeutika für die Tumorthherapie" (Uni Mainz)

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.), Medizinische Physik, MHH; Kooperationspartner: Franzke, A. (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie, 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.), Mamach, Martin (M.Sc.) Klinik für Nuklearmedizin; Wilke, Florian, Medizinische Physik, MHH; Kooperationspartner: Lim, H. (PhD), Dep. of Biomedical Engineering, Univ. Minnesota, USA; Rohde, T (Dipl.-Ing.), Lenarz, T. (Prof. Dr. med.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Förderung: BMBF, Exzellenzcluster „Hearing4all“

Aktivierungsstudien des Hörsystems bei kleinen Nagetieren – Etablierung von Messungen mit einem Hirnperfusionsmarker an einer Kleintier-SPECT Kamera mit CZT Detektoren

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Bankstahl, Jens (PhD), Mamach, Martin (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin; Wilke, Florian, Medizinische Physik, MHH, Kurt, Simone (Prof. Dr.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Förderung: Exzellenzcluster „Hearing4all“

Cerebrale Mikroglia-Aktivierung bei Hepatitis-C-Virus-Re-Infektion nach Leber-Transplantation

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Wilke, Florian, Medizinische Physik, MHH; Kooperationspartner: Weissenborn, K. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, Strassburg, C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH, Boellaard, R. (Prof. Dr.), Radiology & Nuclear Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, NL; Förderung: IFB Tx

Evaluation und Nutzung eines Expertensystems zur Bestimmung des Bone Scan Indexes als Biomarker des systemischen metastatischen Knochenbefalls bei Patienten mit Prostata-Ca

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Namazian, Ali (Dr. med.); Kooperationspartner: Wilke, Florian, Medizinische Physik, MHH, Peters, I. (Dr. med.), Kuczyk M.A. (Prof. Dr. med.), Klinik für Urologie und Urologische Onkologie der MHH; Förderung: EXINI Diagnostics

Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Wilke, Florian, Medizinische Physik, MHH; Kooperationspartner: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.) Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der MHH; Förderung: Lundbeck

Originalpublikationen

Bankstahl JP, Bankstahl M, Römermann K, Wanek T, Stanek J, Windhorst AD, Fedowitz M, Erker T, Müller M, Löscher W, Langer O, Kuntner C. Tariquidar and elacridar are dose-dependently transported by P-glycoprotein and Bcrp at the blood-brain barrier: a small-animal positron emission tomography and in vitro study. *Drug Metab Dispos* 2013;41(4):754-762

Bankstahl M, Bankstahl JP, Löscher W. Is switching from brand name to generic formulations of phenobarbital associated with loss of antiepileptic efficacy?: a pharmacokinetic study with two oral formulations (Luminal(R) vet, Phenoleptil(R)) in dogs. *BMC Vet Res* 2013;9(1):202

Bankstahl M, Bankstahl JP, Löscher W. Pilocarpine-induced epilepsy in mice alters seizure thresholds and the efficacy of antiepileptic drugs in the 6-Hertz psychomotor seizure model. *Epilepsy Res* 2013;107(3):205-216

Bartenstein P, Calabuig EC, Maini C, Mazzarotto R, Muros de Fuentes MA, Petrich T, Rodrigues F, Vallejo Casas JA, Vianello F, Basso M, Balaguer MG, Haug A, Monari F, Vano RS, Sciuto R, Magner J. High-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer T4 Primary Tumors Achieve Remnant Ablation Equally Well Using rhTSH or Thyroid Hormone Withdrawal. *Thyroid* 2014;24(3):480-487

Borrmann N, Friedrich S, Schwabe K, Hedrich HJ, Krauss JK, Knapp WH, Nakamura M, Meyer GJ, Walte A. Systemic treatment with 4-211Atphenylalanine enhances survival of rats with intracranial glioblastoma. *Nuklearmedizin* 2013;52(6):212-221

Bravo PE, Zimmerman SL, Luo HC, Pozios I, Rajaram M, Pinheiro A, Steenbergen C, Kamel IR, Wahl RL, Bluemke DA, Bengel FM, Abraham MR, Abraham TP. Relationship of delayed enhancement by magnetic resonance to myocardial perfusion by positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):210-217

Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, Camici PG, Cerqueira MD, Chow BJ, Di Carli MF, Dorbala S, Gewirtz H, Gropler RJ, Kaufmann PA, Knaapen P, Knuuti J, Merhige ME, Rentrop KP, Ruddy TD, Schelbert HR, Schindler TH, Schwaiger M, Sdringola S, Vitarello J, Williams KA Sr, Gordon D,

Dilsizian V, Narula J. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Guiding management decisions using positron-emission tomography (PET) as a physiologic tool. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(18):1639-1653

Hertel H, Soergel P, Muecke J, Schneider M, Papendorf F, Laenger F, Gratz KF, Hillemanns P. Is there a place for sentinel technique in treatment of vaginal cancer?: feasibility, clinical experience, and results. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(9):1692-1698

Higuchi T, Rischpler C, Fukushima K, Isoda T, Xia J, Javadi MS, Szabo Z, Dannals RF, Mathews WB, Bengel FM. Targeting of endothelin receptors in the healthy and infarcted rat heart using the PET tracer 18F-FBzBMS. *J Nucl Med* 2013;54(2):277-282

Hinrichs J, Bengel F, Wacker F, Vogel-Clausen J. Infarktpneumonie - eine differenzialdiagnostische Herausforderung bei onkologischen Patienten? *Röfo* 2013;184(10):915-919

Müllauer J, Karch R, Bankstahl JP, Bankstahl M, Stanek J, Wanek T, Mairinger S, Müller M, Löscher W, Langer O, Kuntner C. Assessment of cerebral P-glycoprotein expression and function with PET by combined [C]inhibitor and [C]substrate scans in rats. *Nucl Med Biol* 2013;40(6):755-763

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannesen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O, ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223

Petri M, Namazian A, Wilke F, Ettinger M, Stübiger T, Brand S, Bengel F, Krettek C, Berding G, Jagodzinski M. Repair of segmental long-bone defects by stem cell concentrate augmented scaffolds: a clinical and positron emission tomography - computed tomography analysis. *Int Orthop* 2013;37(11):2231-2237

Rischpler C, Fukushima K, Isoda T, Javadi MS, Dannals RF, Abraham R, Wahl R, Bengel FM, Higuchi T. Discrepant uptake of the

radiolabeled norepinephrine analogues hydroxyephedrine (HED) and metaiodobenzylguanidine (MIBG) in rat hearts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(7):1077-1083

Rörmann K, Wanek T, Bankstahl M, Bankstahl JP, Fedrowitz M, Müller M, Löscher W, Kuntner C, Langer O. (R)-[(11)C]verapamil is selectively transported by murine and human P-glycoprotein at the blood-brain barrier, and not by MRP1 and BCRP. *Nucl Med Biol* 2013;40(7):873-878

Schatka I, Wollenweber T, Haense C, Brunz F, Gratz KF, Bengel FM. Peptide Receptor Targeted Radionuclide Therapy Alters Inflammation in Atherosclerotic Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(24):2344-2345

Schieferstein H, Betzel T, Fischer CR, Ross TL. 18 F-click labeling and preclinical evaluation of a new 18 F-folate for PET imaging. *EJNMMI Res* 2013;3(1):68-219X-3-68

Tahari AK, Lee A, Rajaram M, Fukushima K, Lodge MA, Lee BC, Ficaro EP, Nekolla S, Klein R, Dekemp RA, Wahl RL, Bengel FM, Bravo PE. Absolute myocardial flow quantification with Rb PET/CT: comparison of different software packages and methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):126-135

Thackeray JT, Dekemp RA, Beanlands RS, Dasilva JN. Insulin restores myocardial presynaptic sympathetic neuronal integrity in insulin-resistant diabetic rats. *J Nucl Cardiol* 2013;20(5):845-856

Thackeray JT, Renaud JM, Kordos M, Klein R, Dekemp RA, Beanlands RS, Dasilva JN. Test-retest repeatability of quantitative cardiac (11)C-meta-hydroxyephedrine measurements in rats by small animal positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2013;40(5):676-681

von Falck C, Meyer F, Fegbeutel C, Länger F, Bengel F, Wacker F, Rodt T. Imaging features of primary Sarcomas of the great vessels in CT, MRI and PET/CT: a single-center experience. *BMC Med Imaging* 2013;13(1):25

Walte A. Rechtliche Anforderungen an die Qualität von Radiopharmaka. *Nuklearmediziner* 2013;36(1):19-26

Übersichtsarbeiten

Bengel FM. 2013 SNMMI Highlights Lecture: Cardiovascular Sciences. *J Nucl Med* 2013;54(10):9N-18N

Bengel FM, George RT, Schuleri KH, Lardo AC, Wollert KC. Image-guided therapies for myocardial repair: concepts and practical implementation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(8):741-751

Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P, Marcassa C, Ajmone Marsan N, Achenbach S, Kitsiou A, Flotats A, Eeckhout E, Minn H, Hesse B. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35(10):633-638

Schatka I, Bengel FM. Imaging of Cardiac Sarcoidosis. *J Nucl Med* 2014;55(1):99-106

Schieferstein H, Ross TL. (18) F-labeled folic acid derivatives for imaging of the folate receptor via positron emission tomography. *J Labelled Comp Radiopharm* 2013;56(9-10):432-440

Buchbeiträge, Monografien

Berding G. Lung imaging - Isotope imaging methods. In: Eber E, Midulla F[Hrsg.]: *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine*. Sheffield: European Respiratory Society, 2013. S. 189-192

Berthold LD, Wunsch R, Heyer CM, Ley S, Beer M, Riccabona M, Berding G. Bildgebende Diagnostik. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U[Hrsg.]: *Pädiatrische Pneumologie*. 3., voll. überarb. Aufl. Berlin: Springer, 2013. S. 203-244

Abstracts

2013 wurden 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Großer, Oliver Stephan (Dr. rer. nat.): Tomografische Bildgebung mit Yttrium-90-Bremsstrahlung im Rahmen der Radioembolisation von Lebertumoren.

Stipendien

Thackeray, James (PhD): Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Fellowship; Title: "Noninvasive Tracking of Endogenous Progenitor Cell Recruitment and Inflammation Following Myocardial Infarction".

Brackhan, Mirjam: Promotionsstipendium der Konrad-Adenauer Stiftung; Thema: „Untersuchung von Entzündungsprozessen während der Epileptogenese: Entwicklung nuklearmedizinischer Biomarker und Angriffspunkt für präventive Therapien“.

Wissenschaftspreise

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Excellence in Teaching Award, Hospital Authority Central, Hong Kong; Simon Dack Award for Outstanding Scholarship, American College of Cardiology.

Thackeray, James (PhD): 1. Preis, Cardiovascular Young Investigator Award, Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), Vancouver, BC; Abstract-Titel "Phenotyping of Myocardial Metabolism in a Transgenic Mouse Model of Catecholamine-Induced Heart Failure" (Autoren: J. Thackeray, B. Stapel, J. Bankstahl, M. Hoch, S. Erschov, D. Hilfiger-Kleiner, F. Bengel).

Auszeichnung

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Annual Meeting Highlights Lecturer, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), European Association of Nuclear Medicine (EANM) und Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).

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*, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, *Journal of Nuclear*

Cardiology, Nuklearmedizin; Chair, 11th International Conference of Nuclear Cardiology; Vice-Chair (Cardiovascular Track), Scientific Program Committee, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Annual Meeting; Past President, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine; Kongresspräsident 2015 und Vorstandsmitglied, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); Gutachter: Berufungsgremien, DFG, Sander-Stiftung, AHA, ESC, EANM, SNF, div. Fachjournale.

Bankstahl, Jens (PhD): Gutachter: British Journal of Pharmacology, Drug Discovery Today: Technologies, Epilepsy Research, Journal of Nuclear Medicine, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, International Journal of Developmental Neuroscience, FWO Vlaanderen (Fonds Wetenschappelijk Onderzoek: Research Foundation – Flanders); Vorstandsmitglied, Zentrum für Systemische Neurowissenschaften Hannover.

Walte, Almut (Dr. rer. nat.): Mitglied, Radiopharmaka-Ausschuss, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).

Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter: DFG; div. Fachjournale (Journal of Medicinal Chemistry, Radiochimica Acta, Molecular Pharmaceuticals, Tetrahedron Letters).

Meyer, Geerd (Prof. Dr. rer. nat.): Vorsitzender der Expertengruppe für radioaktive Arzneimittel der deutschen Arzneibuchkommission, Bonn; Experte für die Europäische Arzneibuchkommission, Strasbourg; Vorsitzender des Radiopharmaka Ausschusses der Dt. Ges. f. Nuklearmedizin; Gutachter (Applied Sciences, Pharmaceuticals, Applied Radiation and Isotopes).

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Principal Investigator, Exzellenzcluster „Hearing4all“; Gutachtertätigkeit: PLOS ONE, Neuroimage, Netherlands Organisation for Scientific Research, Vidi Program.

Klinik für Neurochirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss

Tel.: 0511/532-6651/6652 • E-Mail: krauss.joachim@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neurochirurgie.html

- Keywords: Elektrophysiologie; Neuroonkologie; Tiefe Hirnstimulation; Verhaltensuntersuchungen; Tiermodelle; Hirntumor; Meningiome; Akustikusneurinom; Schädelbasis; Rückenmarkstumor; Bandscheibenvorfall; Spinalstenose; Hydrocephalus; Pädiatrische Neurochirurgie; Experimentelle Neurochirurgie; Subarachnoidalblutung; Aneurysma; Schädelhirntrauma; Parkinson; Dystonie; Wirbelsäule; Schmerz; Trigeminusneuralgie; Jannetta; Neurointensiv- mediziner; Pseudotumor cerebri; Hirndruckdynamik

Forschungsprofil

Die klinische Forschung der neurochirurgischen Klinik beinhaltet Projekte aus der funktionellen Neurochirurgie (Bewegungsstörungen, neuropsychiatrische Erkrankungen, Schmerz), der Neuroonkologie (Lebensqualität, differenzielle Behandlungskonzepte), der Hydrocephalusforschung (Pathophysiologie, Hydrodynamik, Shunttechnologie), und der Schädelbasischirurgie.

Insbesondere werden zahlreiche klinische Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen, neuropsychiatrischen Erkrankungen und 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 - 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

Rolle des pedunkulopontinen Nukleus bei der Gangstörung von Patienten mit Parkinsonerkrankung

Die Parkinsonerkrankung ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die jenseits des 60sten Lebensjahres 1-2% der Bevölkerung betrifft. Die typischen motorischen Symptome sind Tremor (Muskelzittern), Rigor (Starre) und Bradykinese (Bewegungsverlangsamung). Hinzu kommt eine Verminderung der Stell- und Haltere reflexe, die sich in einer Gangstörung und in einer verstärkten Fallneigung äußert.

Die Symptomatik der Parkinsonerkrankung beruht auf einer fortschreitenden Degeneration dopaminergere Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc), durch die es zu einer Verarmung des Neurotransmitters Dopamin im dorsalen Putamen, der Eingangsstruktur der Basalganglien, mit nachfolgender Dysfunktion der motorischen Anteile der Basalganglien, insbesondere einer veränderten neuronalen Aktivität im subthalamischen Nukleus und im Globus pallidus internus (GPI) kommt. Während Tremor, Rigor und Bradykinese gut auf die Substitution mit dem

Dopaminrezeptor Agonisten Levodopa ansprechen, bessern sich die Gang- und Haltungsstörungen unter einer solchen Behandlung oft nicht. Bezüglich dieser Dopamin-unabhängigen Symptome rückt der pedunkulopontine Nukleus (PPN) zunehmend ins Interesse. Klinische Studien beim Menschen und tierexperimentelle Studien beim Affen haben gezeigt, dass cholinerge Neurone im PPN parallel zu den dopaminergen Neuronen in der SNc zugrunde gehen, was als ein möglicher Erklärungsansatz für die den Gangstörungen zugrundeliegende Pathophysiologie angesehen wird. Der PPN hat ausgeprägte anatomische Verbindungen zum GPi, der Ausgangsstruktur der Basalganglien, und ist zudem mit den auf- und den absteigenden motorischen Bahnen im Hirnstamm verbunden. Bei der Parkinsonerkrankung ist der PPN an der Initiierung, Aufrechterhaltung und Modulation des Ganges und der Haltung beteiligt. Aus diesem Grund wird der PPN als ein möglicher therapeutischer Angriffspunkt für die tiefe Hirnstimulation diskutiert, um die Lebensqualität von Parkinsonpatienten mit pharmakoresistenten Gang- und Haltungsstörungen zu verbessern.

Bislang gibt es allerdings kein geeignetes Nagelmodell, um die Veränderungen des Gangbildes bei der Parkinsonerkrankung und die zugrundeliegende Pathophysiologie genauer zu untersuchen. Um die Frage zu beantworten, ob die tiefe Hirnstimulation des PPN ein Ansatz bei der Parkinsonerkrankung darstellt, sind Untersuchungen zu den Auswirkungen cholinergischer Läsionen des PPN auf das motorische Verhalten von Nutzen, sowohl alleine als auch in Interaktion mit dopaminergen Läsionen der SNc. Hierbei ist es wichtig die neuronale Aktivität innerhalb des PPN und ihrer Interaktion mit den Basalganglien zu verstehen.

Wir generieren derzeit ein Tiermodell, welches sowohl den Verlust dopaminergischer Neurone in der SNc als auch den Verlust cholinergischer Neurone im PPN abbildet. An diesem Modell soll die Rolle des PPN bei Gangstörungen untersucht werden, zum anderen werden die elektrophysiologischen Feuermuster des PPN und die Auswirkungen auf die neuronale Aktivität im GPi näher charakterisiert. Hierbei soll zwischen dem rostralen und dem caudalen PPN unterschieden werden, da es Hinweise darauf gibt, dass bei der Ratte der rostrale PPN für kognitive Funktionen und der caudale PPN für motorischen Funktionen relevant ist.

Als Tiermodell für die Parkinsonerkrankung eignet sich das 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) Rattenmodell, bei dem durch beidseitige Injektion von 6-OHDA in das dorsolaterale Striatum eine Degeneration dopaminergischer Neurone in der SNc induziert wird. Ratten mit 6-OHDA-induzierten Läsionen zeigen allerdings keine Gangstörung, die denen von Parkinsonpatienten ähnelt, die mit dem PPN in Verbindung gebracht wird. In diesem Modell kommt es jedoch auch nicht zu einer Zerstörung der cholinergischen Neurone im PPN. Diese induzieren wir durch die zusätzliche lokale Injektion von Ethylcholin Mustard Aziridinium Ion (AF64A, MEChMAz) in den PPN, welches vorwiegend eine Degeneration der cholinergischen Neuronen induziert. Die kombinierte Applikation von 6-OHDA und AF64A Toxin ist damit ein vielversprechender Ansatz für die Untersuchung von Gangstörungen sowie der zu Grunde liegenden Pathophysiologie. An diesem Rattenmodell sind Untersuchungen zum motorischen Verhalten geplant, genauer die motorische Koordination auf dem Rotarod, die lokomotorische Aktivität im Offenfeld, sowie Untersuchungen zum Gangbild auf dem Laufband. Bisher konnten wir zeigen, dass bei Ratten mit kombinierter nigrostriatale dopaminergischer Läsion und cholinergischer Läsion des anterioren PPN die motorische Koordination verschlechtert ist, während die Läsion des posterioren PPN die lokomotorische Aktivität reduziert. Derzeit werden elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt, welche auch die Auswirkung auf andere Kerngebiete in der motorischen Schleife der Basalganglien untersucht.

Diese Untersuchungen werden dazu beitragen die degenerativen Prozesse im PPN und ihre funktionelle Auswirkungen bei der Parkinsonerkrankung besser zu verstehen. Sie werden Erkenntnisse über die elektrophysiologischen Veränderungen und deren mögliche Auswirkungen auf die Bewegungs- und Gangstörungen liefern. Letztendlich helfen diese Untersuchungen therapeutische neuromodulatorische Optionen zu finden, welche die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessern können.

■ Projektleitung: Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Jin, Xingxing (cand. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte

Klinische Evaluation der Anwender- und Patientenverträglichkeit der Umprogrammierung von verstellbarem ProGAV-Ventil

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Miethke, Potsdam

Implantable Systems Performance Registry (ISPR)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Mitarbeiter: Lütjens, Götz (Dr. med.), Saryyeva, Assel (Dr. med.), Wloch, Andreas, Aumüller, Michele, Abdallat, Mahmoud, Grünwald, Svetlana (study nurse); Kooperationspartner: Schrader, Christoph (Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Firma Medtronic Neuromodulation, USA

RECHARGE Sub-Study to the Implantable Systems Performance Registry

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Mitarbeiter: Lütjens, Götz (Dr. med.), Saryyeva, Assel (Dr. med.), Wloch, Andreas, Aumüller, Michele, Abdallat, Mahmoud, Grünwald, Svetlana (study nurse); Kooperationspartner: Schrader, Christoph (Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Firma Medtronic Neuromodulation, USA

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

Vergleichende Darstellung der neuronalen Aktivität im Globus pallidus internus bei Patienten mit Dystonie und Tourette Syndrom im Rahmen der Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation

■ Projektleitung: Manu, Mihai (Dr. med.), Mitarbeiter: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Förderung: Traugott-Riechert-Preis

Abscheidung kolloidaler Ptlr-Nanopartikel zur Impedanzoptimierung von Ableit- und Stimulations-elektroden bei neurochirurgischen Eingriffen

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Mitarbeiter: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Angelov, Svilen; Kooperationspartner: Barcikowski, Stephan (Prof. Dr. Ing.), Universität Duisburg-Essen; 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.), Mitarbeiter: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Angelov, Svilen; Förderung: Research Grant of the TSA Research Award Program

Effekte der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus entopeduncularis auf neuronale Netzwerkaktivität bei einem Apomorphin-induzierten Defizit sensorimotorischer Bahnung, einem Rattenmodell für das Tourette Syndrome

■ Projektleitung: Lütjens, Götz (Dr. med.), Mitarbeiter: Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

Schädigungen des Kleinhirnwurms bei juvenilen Ratten: Auswirkungen auf Kommunikation, Sozialverhalten, Motivation und Motorik

■ Projektleitung: Hermann, Elvis J. (Dr. med.), Mitarbeiter: Al-Afif, Shadi (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Experimentelle Untersuchungen zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primär visuellen Kortex

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Charakterisierung der Cox-2 Expression bei intrakraniellen Schwannomen und Untersuchung zur Wachstumshemmung humaner Schwannomzellen in Zellkultur durch Behandlung mit Celecoxib

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Tumorforschung Kopf-Hals

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.)

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: Hong, Bujung (Dr. med.), Hermann, Elvis J. (Dr. med.), Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Raab, Peter (Dr. med.), Scheinichen, Dirk (Prof. Dr.med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Oszillatorische neuronale Aktivität im Bed nucleus der Stria terminalis/ vorderer Schenkel der Capsula interna bei intensivierter metakognitiver Psychotherapie und nach akuter tiefer Hirnstimulation bei Zwangserkrankung

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Mitarbeiter: Lütjens, Götz (Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Heissler, Hans E.; Kooperationspartner: Kahl, Jai G. (Prof. Dr.), Mitarbeiter: Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Winter, Lotta (Dr.)

Tiefe Hirnstimulation in verschiedenen Regionen der Basalganglien bei Tiermodellen für Parkinson und Neuropsychiatrischen Erkrankungen: Untersuchungen auf motorische, kognitive und emotionale Eigenschaften, sowie elektrophysiologische Untersuchungen (lokale Feldpotentiale und Einzelzellaktivität)

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

- Al-Afif S., Staden M., Krauss J. K., Schwabe K., Hermann E. J. Splitting of the cerebellar vermis in juvenile rats-effects on social behaviour, vocalization and motor activity. *Behav.Brain Res.* 2013;250:293-298
- Alam M., Capelle H. H., Schwabe K., Krauss J. K. Effect of Deep Brain Stimulation on Levodopa-Induced Dyskinesias and Striatal Oscillatory Local Field Potentials in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 2014;7(1):13-20
- Baezner H., Blahak C., Capelle H. H., Schrader C., Lütjens G., Krauss J. K. Transient global amnesia associated with accidental high-frequency stimulation of the right hippocampus in deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 2013;91(5):335-337
- Borrmann N., Friedrich S., Schwabe K., Hedrich H. J., Krauss J. K., Knapp W. H., Nakamura M., Meyer G. J., Walte A. Systemic treatment with 4-211Atphenylalanine enhances survival of rats with intracranial glioblastoma. *Nuklearmedizin* 2013;52(6):212-221
- Brücke C., Bock A., Huebl J., Krauss J. K., Schönecker T., Schneider G. H., Brown P., Kühn A. A. Thalamic gamma oscillations correlate with reaction time in a Go/NoGo task in patients with essential tremor. *Neuroimage* 2013;75C:36-45
- Herrojo Ruiz M., Huebl J., Schönecker T., Kupsch A., Yarrow K., Krauss J. K., Schneider G. H., Kühn A. A. Involvement of Human Internal Globus Pallidus in the Early Modulation of Cortical Error-Related Activity. *Cereb.Cortex* 2013;DOI: 10.1093/cercor/bht002
- Hong B., Hermann E. J., Reuter C., Brandis A., Krauss J. K. Outcome of surgical decompression of spinal mass lesions in non-Hodgkin's lymphoma and plasmacytoma. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2013;115(12):2476-2481
- Hong B., Krauss J. K., Bremer M., Karstens J. H., Heissler H. E., Nakamura M. Vestibular schwannoma microsurgery for recurrent tumors after radiation therapy or previous surgical resection. *Otol. Neurotol.* 2014;35(1):171-181
- Hong B., Nakamura M., Hartmann C., Brandis A., Ganser A., Krauss J. K. Delayed distant spinal metastasis in thymomas. *Spine (Phila Pa.1976)* 2013;38(26):E1709-13
- Lindemann C., Alam M., Krauss J. K., Schwabe K. Neuronal activity in the medial associative-limbic and lateral motor part of the rat subthalamic nucleus and the effect of 6-hydroxydopamine-induced lesions of the dorsolateral striatum. *J.Comp.Neurol.* 2013;521(14):3226-3240
- Lütjens G., Capelle H. H., Krauss J. K. Akinetic Mutism and Parkinsonism due to Subdural and Intraventricular Tension Pneumocephalus. *J.Neurol.Surg.A.Cent.Eur.Neurosurg.* 2013;74(Suppl.1):e116-e118
- Melcher T., Wolter S., Falck S., Wild E., Wild F., Gruber E., Falkai P., Gruber O. Common and disease-specific dysfunctions of brain systems underlying attentional and executive control in schizophrenia and bipolar disorder. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 2013;DOI: 10.1007/s00406-013-0445-9
- Nakamura M., Montibeller G. R., Götz F., Krauss J. K. Microsurgical clipping of previously coiled intracranial aneurysms. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2013;115(8):1343-1349
- Noe F. M., Polascheck N., Frigerio F., Bankstahl M., Ravizza T., Marchini S., Beltrame L., Bandero C. R., Löscher W., Vezzani A. Pharmacological blockade of IL-1beta/IL-1 receptor type 1 axis during epileptogenesis provides neuroprotection in two rat models of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol.Dis.* 2013;59:183-193
- Pirayesh Islamian A., Lütjens G., Krauss J. K. Microvascular decompression of the eighth cranial nerve for unilateral pulsatile tinnitus. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2014;117:102-106
- Rhein M., Muschler M. R., Krauss J. K., Bleich S., Frieling H., Schwabe K. Hypomethylation of neuregulin in rats selectively bred for reduced sensorimotor gating. *Schizophr.Res.* 2013;150(1):262-265
- Rumpel R., Alam M., Klein A., Özer M., Wesemann M., Jin X., Krauss J. K., Schwabe K., Ratzka A., Grothe C. Neuronal firing activity and gene expression changes in the subthalamic nucleus after transplantation of dopamine neurons in hemiparkinsonian rats. *Neurobiol.Dis.* 2013;59:230-243
- Sakas D. E., Krauss J. K., Schramm J., Scerrati M., Reulen H. J., Cunha E Sa M., van Loon J., Nuttin B., Goncalves-Ferreira A., Regis J., Van Roost D. Training charter in epilepsy surgery added competence. *Acta Neurochir.(Wien)* 2013;155(9):1725-9; discussion 1729
- Schrader C., Seehaus F., Capelle H. H., Windhagen A., Windhagen H., Krauss J. K. Effects of Pedunculopontine Area and Pallidal DBS on Gait Ignition in Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 2013;6(6):856-859
- Schwarzmaier S. M., Zimmermann R., McGarry N. B., Trabold R., Kim S. W., Plesnila N. In vivo temporal and spatial profile of leukocyte adhesion and migration after experimental traumatic brain injury in mice. *J.Neuroinflammation* 2013;10:32-2094-10-32
- Wiedmann R., Rosahl S. K., Brinker T., Samii M., Nakamura M. Effect of acute and chronic bilateral visual deafferentation on c-Fos immunoreactivity in the visual system of adult rats. *Exp.Brain Res.* 2013;229(4):595-607
- Wild F., Tuettenberg J., Grau A., Weis J., Krauss J. K. Ligamentum flavum hematomas of the cervical and thoracic spine. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2014;116:24-27
- Wloch A., Capelle H. H., Saryyeva A., Krauss J. K. Cervical Myelopathy due to an Epidural Cervical Mass after Chronic Cervical Spinal Cord Stimulation. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 2013;91(4):265-269

Übersichtsarbeiten

Moro E., Gross R. E., Krauss J. K. What's new in surgical treatment for dystonia? *Mov.Disord.* 2013;28(7):1013-1020

Buchbeiträge, Monografien

Hermann E. J., Krauss J. K. Giant Pediatric Midline Tumors of the Posterior Fossa: The Combined Transventricular and Supracerebellar Technique and other Approaches. In: Hayat M. A. Pediatric Cancer, Volume 4 : Diagnosis, Therapy, and Prognosis. Dordrecht: Springer , 2013. S. 265-273

Hong B., Nakamura M., Krauss J. K. Role of cyclooxygenase-2 in the development and growth of schwannomas. In: Hayat M. A. Tumors of the Central Nervous System. Dordrecht: Springer Netherlands , 2014. S. 41-47 (Tumors of the Central Nervous System ; 13)

Krauss J. K. Mély agyi stimuláció a dystonia kezelésére: megjósolhatjuk-e a műtét kimenetelét? [Deep brain stimulation for treatment of dystonia]. In: Valalik I. Stereotaxiás és funkcionális idegsebészet [Stereotactic and Functional Neurosurgery]. Budapest: Akadémia Kiadó , 2013. S. 267-270

Abstracts

2013 wurden 60 Abstracts publiziert.

Stipendien

Al Hashem, Anwar Ali (Dr.): 6-jähriges Stipendium für die Facharzt Ausbildung Neurochirurgie (Saudi-Arabien).

Al Jomaia, Anwar: 6-jähriges Stipendium für die Facharzt Ausbildung Neurochirurgie (Saudi-Arabien).

Jin, XingXing: 5-jähriges PhD-Stipendium (Volksrepublik China).

Wissenschaftspreise

Angelov, Svilen: Posterpreis DGNC.

Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.): Vortragspreis WSSFN.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.): Präsident 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; Präsident des Executive Committee Functional and Stereotactic Neurosurgery der World Federation of Neurological Surgeons; Medical Advisory Board der European Dystonia Foundation; Co-Chair DBS Study Group Pedunculopontine Nucleus der Movement Disorder Society; Mitglied des Executive Committee EURO Dystonia; MC Dystonia COST-Project (EU); Chair Young Neurosurgeon's Training Programme, Medtronic Europe; Steering Committee, Navigate Parkinson's Disease Europe Co-Editor für das Zentralblatt für Neurochirurgie (Central European Neurosurgery); Im Editorial Board für Journal of Neural Transmission; Stereotactic and Functional Neurosurgery, Neuroscience and Neuroeconomics; Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques; Journal of Basic and Clinical Medicine Reviewer für Movement Disorders, Brain Stimulation, Brain, Journal of Neurology, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Stereotactic and Functional Neurosurgery, Journal of Neural Transmission, Neurosurgical Review, Clinical Neurophysiology, Psychological Medicine, Central European Neurosurgery, Movement Disorder Clinical Practice. Ärztlicher Beirat für das Zentrum für Kognitionswissenschaften, Universität Bremen Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft Gutachten für Volkswagenstiftung, King's College, London, and Rush University Medical Center, Chicago.

Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.): Reviewer für Brain Research, Acta Neurochirurgica, Clinical Neurology and Neurosurgery, Journal of Neuroscience Methods, Neurosurgical Review; Editorial Board Member für Clinical Neurology and Neurosurgery.

Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.): Reviewer für Neuroscience Letters, Journal of Chemical Neuroanatomy; Neuroscience; Parkinsonism & Related Disorders; PLOS ONE.

Klinik für Neurologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhard Dengler

Tel.: 0511/532-2392 • E-Mail: dengler.reinhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neurologie.html

Forschungsprofil

1) Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie von Motoneuronerkrankungen, zentralen Bewegungsstörungen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Im Vordergrund steht die Systemforschung (Neurophysiologie, Neuropsychologie, Bildgebung, klinische Studien) in Kombination mit themenbezogener Grundlagenforschung (molekulare Neurophysiologie, Tiermodelle). Es besteht eine enge Vernetzung mit anderen universitären Einrichtungen am Standort Hannover im „Zentrum Systemische Neurowissenschaften“.

2) Neuroimmunologische Untersuchungen zu entzündlichen und demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Multiple Sklerose). Kombination von in vitro und tierexperimentellen Studien mit klinischer Forschung und klinischen Studien. Einbindung in das „Zentrum Systemische Neurowissenschaften“.

3) Untersuchungen zu cerebrovaskulären und metabolischen Störungen des Gehirns, insbesondere zur hepatischen Enzephalopathie in enger Kooperation mit den zugehörigen internistischen Abteilungen. Klinische Forschung zum Thema Schlaganfall mit Vernetzung in nationalen und internationalen Therapiestudien.

Forschungsprojekte

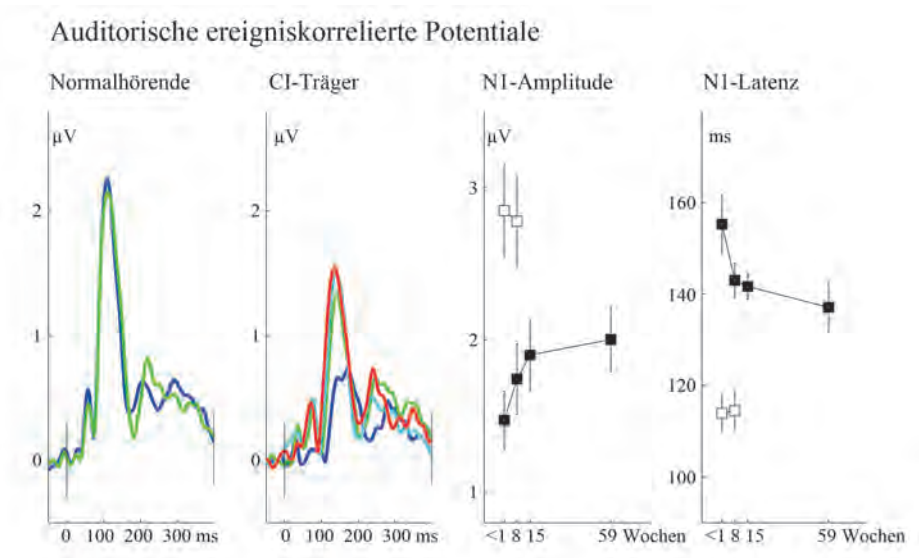
Kortikale Plastizität bei Trägern eines Cochlea-Implantats

Cochlea-Implantate (CI) werden bei taub geborenen oder ertaubten Personen eingesetzt, um die Hörfunktion dieser Personen zumindest teilweise (wieder-) herzustellen. Nach der Implantation sind jedoch große Adaptationsleistungen des zentralen Nervensystems notwendig, um die elektrischen Signale eines CIs zu verstehen. Die Signale des CIs übertragen (im Vergleich zum Informationsspektrum der Signale bei Normalhörenden) nur begrenzte zeitliche und spektrale Informationen. Gleichwohl entwickeln viele CI-Träger innerhalb von wenigen Monaten eine deutliche Verbesserung der Sprachverständlichkeit.

Grundsätzlich profitieren viele Individuen von einem CI. Und doch zeigt sich eine große Variabilität im CI-Anpassungserfolg. Dies deutet darauf hin, dass die Adaptationsleistung des auditorischen Cortex bei CI-Trägern sehr unterschiedlich ist. In diesem Zusammenhang könnte auch die funktionelle Reorganisation des auditorischen Cortex, insbesondere die visuelle Übernahme von auditorischen Cortexarealen, eine Ursache für die große interindividuelle Variabilität im CI-Anpassungserfolg sein (Sandmann et al., Brain, 2012). Um die kortikalen Veränderungen nach der Implantation besser zu verstehen, haben wir in einer prospektiven Längsschnittstudie erwachsene, postlingual ertaubte CI-Träger wiederholt vor und nach der Implantation mit Elektroenzephalographie (EEG) untersucht (Sandmann et al., in prep.) Die CI-Träger (N = 11; Durchschnittsalter: 59 Jahre) führten eine Diskriminationsaufgabe mit verschiedenen Mustern von kohärenter Bewegung (visuelle Aufgabe) und mit verschiedenen frequenz-modulierten Tönen (auditorische Aufgabe) aus. Die behavioralen und elektrophysiologischen Ergebnisse wurden zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten verglichen (vor der Operation, < 1 Woche, 8 Wochen, 15 Wochen, 59 Wochen nach der CI-Erstanpassung). Eine Gruppe von Normalhörenden (N = 12; Durchschnittsalter: 60 Jahre) diente als Kontrollgruppe und wurde an drei Messterminen untersucht. Die CI-Träger zeigten insbesondere in den ersten 8 Wochen nach der CI-Erstanpassung eine starke Verbesserung der auditorischen Diskriminationsfähigkeit und signifikante Veränderungen in der auditorischen ereigniskorrelierten Aktivität, spezifisch eine Vergrößerung der N1-Amplitude und eine Reduktion der N1-Latenz (siehe

Abbildung Auditorische ereigniskorrelierte Potentiale). In der visuellen Aufgabe zeigten die CI-Träger eine Verkleinerung der ereigniskorrelierten P1-Amplitude (siehe Abbildung Visuelle ereigniskorrelierte Potentiale) und eine Tendenz für langsamere Reaktionszeiten in den Messzeitpunkten nach der Implantation im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Implantation. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch bei Personen, die im höheren Alter implantiert werden, schnelle kortikale Veränderungen nach der Implantation stattfinden, und dass es während der auditorischen Rehabilitation mit einem CI Assoziationen zwischen den Veränderungen in der auditorischen und der visuellen Modalität gibt.

Die Erkenntnis, dass bei CI-Trägern Veränderungen sowohl im auditorischen als auch im visuellen System stattfinden, könnte klinisch relevant sein. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass für eine Optimierung der auditorischen Rehabilitation mit einem CI auch die visuelle Modalität berücksichtigt werden sollte. Bereits in früheren Studien wurde vorgeschlagen, das visuelle System zum Beispiel im Rahmen eines audiovisuellen Trainingsprogramms einzubinden, um damit den CI-Anpassungserfolg zu optimieren (Rouger et al., PNAS, 2007). Bislang ist jedoch erst wenig über die Interaktion zwischen dem auditorischen und dem visuellen System bei CI-Trägern bekannt. Im Rahmen unseres Forschungsprojekts, das durch den Exzellenzcluster „Hearing4All“ unterstützt wird, untersuchen wir mit EEG und Verhaltensexperimenten die (möglichen) Veränderungen der audio-visuellen Interaktion nach der Implantation und deren Zusammenhang mit dem CI-Anpassungserfolg. Langfristig soll unser Projekt dazu beitragen, die prä- und postoperativen Faktoren, die einen Einfluss auf die Versorgung mit einem CI haben, zu evaluieren und damit die Therapiemöglichkeiten bei CI-Trägern zu optimieren.



Visuelle ereigniskorrelierte Potentiale

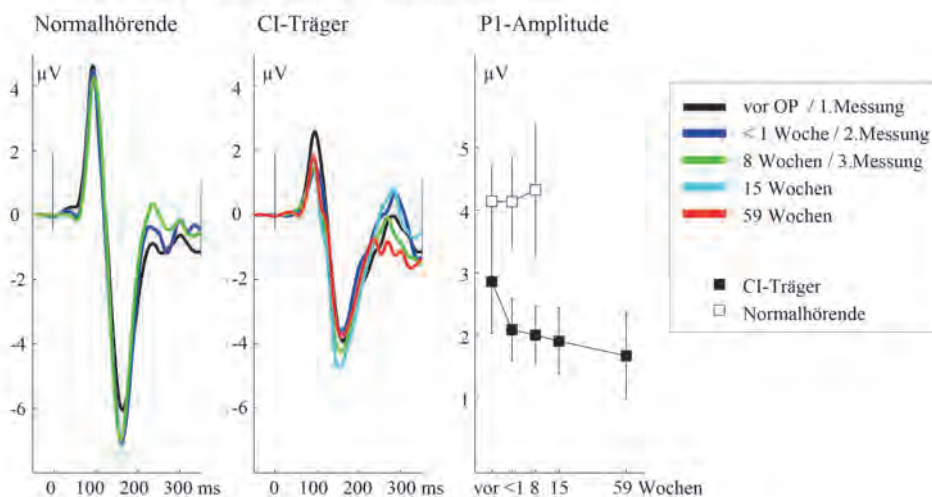


Abb. 1: Die neuronalen Veränderungen nach der Implantation. Die CI-Träger wurden an fünf Messterminen (vor der Operation / < 1 Woche / 8 Wochen / 15 Wochen / 59 Wochen nach der CI-Erstanpassung) und die Normalhörenden an drei Messterminen (1./ 2. /3. Messung) untersucht. Die visuelle Diskriminationsaufgabe wurde an allen Terminen, die auditorische Diskriminationsaufgabe nur ab dem zweiten Termin ausgeführt. Bei den auditorischen ereigniskorrelierten Potentialen zeigten die CI-Träger eine Zunahme der N1-Amplitude und eine Abnahme der N1-Latenz innerhalb der ersten Monate nach der CI-Erstanpassung. Gleichzeitig fand bei den visuellen ereigniskorrelierten Potentialen eine Abnahme der P1-Amplitude statt. Zu beachten ist, dass für die auditorische Bedingung die ereigniskorrelierten Potentiale in Form der sogenannten ‚Global Field Power‘ angegeben sind, die ein objektives, referenzunabhängiges Maß für die Stärke der kortikalen Antwort repräsentiert.

■ Projektleitung: Sandmann, Pascale (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kral, Andrej (Prof. Dr.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Debener, Stefan (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: Exzellenzcluster „Hearing4all“

Weitere Forschungsprojekte

Elektrophysiologische Charakterisierung und Registererfassung von Patienten mit degenerativen Motoneuronerkrankungen und ALS/FTD im Rahmen des MND-Nets (Deutsches Netzwerk für Motoneuronerkrankungen)

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ludolph, A.C (Prof.), Ulm, Meyer, T. (Prof.), Berlin, Grosskreutz, J. (PD Dr.), Jena; Förderung: BMBF

Progress and correlation of upper and lower motor neuron involvement in ALS

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Kollwe, Katja (PD Dr.); Kooperationspartner: Mohammadi, B. (Prof.), Iman Reza Charity Foundation

NEUROBID

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf, (Prof. Dr.), Perinatale Infektionsepidemiologie, MHH, Lund, Mallard, Gressens, C., Paris, P., Kavelaars, A., 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)

Untersuchung des modulierenden Effektes mesenchymaler Stammzellen im ZNS zur Förderung der Remyelinisierung und axonaler Regeneration

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Skripuletz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: DFG FOR 1103 (Projektb)

Application of Chipcytometry for the characterisation of CSF cells in patients with early multiple sclerosis

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hennig, Christian (Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: BMBF, KKNMS (Klinisches Kompetenznetz Multiple Sklerose)

Einsatz der Chipzytometrie in der Liquordiagnostik neurologischer Erkrankungen

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hennig, Christian (Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: Röver Stiftung

Standardisierung multimodaler MRT-Techniken zur Quantifizierung von neurodegenerativen und neuroprotektiven Prozessen bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr.), Raab, Peter (Dr.), Neuroradiologie MHH, Sailer, Michael (Prof. Dr.), MEDIAN Klinik NRZ Magdeburg; Förderung: Industrie

Effect of interferon-beta on CXCR4-dependent signaling and function in multiple sclerosis

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lindquist, Jonathan (PhD), Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: Industrie

Niedersachsen Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), Valentin-Weigand, P. (Prof. Dr.), Löscher, W. (Prof. Dr.), TiHo, Kallinke, U. (Prof. Dr.), TWINCORE, Förster, R. (Prof. Dr.), Hornef, M. (Prof. Dr.), Sodeik, B. (Prof. Dr.), Schulz, T. (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Role of astrocytes in neuronal protection against virus infection and in neurodegeneration

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kallinke, U. (Prof. Dr.), TWINCORE, Bradke, F. (Prof. Dr.), DZNE Bonn; Förderung: Helmholtz Gesellschaft

Human monocytes differentiate into mature macrophages by glatiramer acetate treatment in vitro

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Pul, R. (Dr.); Förderung: Industrie

Investigation of fumaric acids on astrocytes and microglia

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Evaluation des therapeutischen Potenzials mesenchymaler Stromazellen (MSC) bei der Amyotrophen Lateralsklerose, IFB-Tx Projekt CBT_5

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Köhl, U. (Prof. Dr.), GMPDU; Förderung: BMBF

Zelltherapie neurodegenerativer Erkrankungen im Tiermodell

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

Gen- und Proteinexpression von Histondeazetylasen in Muskelbiopsieproben von Patienten mit Myopathien und Motoneuronerkrankungen

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Funktionelle und strukturelle MRT-Studien bei Patienten mit frontotemporaler Demenz und Motoneuronerkrankungen

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heinze, H. (Prof. Dr.), Vielhaber, S. (Prof. Dr. med.), Neurologische Universitätsklinik Magdeburg; Förderung: Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Bedeutung von Axon-Leitproteinen (Axon guidance proteins) in der Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

■ Projektleitung: Körner, Sonja (Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: DGM (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke)

Untersuchung der Expression von Axon-Leitproteinen bei ALS

■ Projektleitung: Körner, Sonja (Dr.); Förderung: Habilitationsförderung, MHH

Functional analyses of ion channels in Chorea-Acanthocytosis (ChAc) patient-derived induced pluripotent stem cells and differentiated neurons in vitro

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Stanslowsky, Nancy (PhD-Studentin); Kooperationspartner: Storch, Alexander (Prof. Dr.), Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden, Sternecker, Jared (Dr.), MPI Münster; Förderung: Advocacy of Neuroacanthocytosis Patients (AfNP), London

Functional analyses of human induced pluripotent stem cells derived from ALS-patients

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Naujock, Max (PhD-Student); Kooperationspartner: Storch, Alexander (Prof. Dr.); Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden, Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School

Charakterisierung von aus humanem Nabelschnurblut gewonnenen induzierten pluripotenten Stammzellen sowie differenzierten dopaminergen Neuronen und Motoneuronen

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.), Stanslowsky, Nancy (PhD-Studentin), Naujock, Max (PhD-Student); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Leffler, Andreas (Prof. Dr.), Frieling, Helge (Prof. Dr.), MHH, Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School

Untersuchung der nicht-motorischen Symptome bei Patienten mit primärer Dystonie vor und unter chronischer Hirnstimulation

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Krauss, Joachim (Prof. Dr.), Paracka, Lejla (PhD-Studentin), Lütjens, Götz (Dr.), Schrader, Christoph (Dr.), Kopp, Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Münthe, Thomas (Prof. Dr.), Heldmann, Marcus (Dr.), Universität Lübeck

Moderne EEG-Analysemethoden - Neue Perspektiven für die Früherkennung des idiopathischen Parkinson Syndroms und für die Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation

■ Projektleitung: Kopp, Bruno (Prof. Dr. rer. soc.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

Cortical plasticity after sensory deprivation and cochlear implantation

■ Projektleitung: Sandmann, Pascale (Prof. Dr. sc. nat.); Förderung: DFG (Exzellenzcluster „Hearing4all“)

Cortical evoked potentials in individuals with central auditory implants

■ Projektleitung: Sandmann, Pascale (Prof. Dr. sc. nat.); Förderung: DFG (Exzellenzcluster „Hearing4all“)

Cognitive Function and Employment after Liver Transplantation

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Barg-Hock, H. (Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Jäckel, E. (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-Tx

Chronic neurotoxicity of calcineurin inhibitors (CNI) in patients after liver transplantation

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Barg-Hock, H. (Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Jäckel, E. (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Ding X. Q. (Prof. Dr. Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Berding, G. (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: IFB-Tx

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. (Prof. 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

Abhängigkeit der mechanischen Rekanalisationsrate und des klinischen Outcomes beim ischämischen Schlaganfall vom Gerinnungs- und Inflammationsstatus

■ Projektleitung: Worthmann, Hans (Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.), Institut für Klinische Chemie, MHH Lanfermann, Heinrich, (Prof. Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, MHH Bode-Böger, Stephanie, (Prof. Dr. Dr.), Institut für Klinische Pharmakologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg Kielstein, Jan T., (Prof. Dr.), Klinik für Nieren und Hochdruckerkrankungen, MHH Budde, Ulrich, (Prof. Dr.), Hämostaseologie, Asklepios Klinik Altona, Hamburg; Förderung: TUI-Habilitationsförderung

Originalpublikationen

Abdulla S, Conrad A, Schwemm KP, Stienstra MP, Gorsselink EL, Dengler R, Abdulla W Lesions along the upper motor neuronal pathway with locked-in features after lightning strike and cardiac arrest: A case-review analysis. *Brain Inj* 2014;28(3):298-303

Abdulla S, Vielhaber S, Körner S, Machts J, Heinze HJ, Dengler R, Petri S Validation of the German version of the extended ALS functional rating scale as a patient-reported outcome measure. *J Neurol* 2013;260(9):2242-2255

Agrawal D, Thorne JD, Viola FC, Timm L, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M Electrophysiological responses to emotional prosody perception in cochlear implant users. *Neuroimage Clin* 2013;2:229-238

Baezner H, Blahak C, Capelle HH, Schrader C, Lütjens G, Krauss JK Transient global amnesia associated with accidental high-frequency stimulation of the right hippocampus in deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013;91(5):335-337

Balletta A, Lorenz D, Rummel A, Gerhard R, Bigalke H, Wegner F Human mast cell line-1 (HMC-1) cells exhibit a membrane capacitance increase when dialysed with high free-Ca(2+) and GTPgammaS containing intracellular solution. *Eur J Pharmacol* 2013;720(1-3):227-236

Benardais K, Kotsiari A, Skuljec J, Koutsoudaki PN, Gudi V, Singh V, Vulinovic F, Skripuletz T, Stangel M Cuprizone [bis(cyclohexylidenehydrazide)] is selectively toxic for mature oligodendrocytes. *Neurotox Res* 2013;24(2):244-250

Benardais K, Pul R, Singh V, Skripuletz T, Lee DH, Linker RA, Gudi V, Stangel M Effects of fumaric acid esters on blood-brain barrier tight junction proteins. *Neurosci Lett* 2013;555:165-170

Cudkovic ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitumoto H, Mora JS, Ludolph A, Hardiman O, Bozik ME, Ingersoll EW, Archibald D, Meyers AL, Dong Y, Farwell WR, Kerr DA, EMPOWER investigators. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2013;12(11):1059-1067

de la Roche J, Eberhardt MJ, Klinger AB, Stanslowsky N, Wegner F, Koppert W, Reeh PW, Lampert A, Fischer MJ, Leffler A The molecular basis for species-specific activation of human TRPA1 protein by protons involves poorly conserved residues within transmembrane domains 5 and 6. *J Biol Chem* 2013;288(28):20280-20292

Dressler D Tardive dystonic syndrome induced by the calcium-channel blocker amlodipine. *J Neural Transm* 2014;121(4):367-369

- Dressler D, Adib Saberi F Botulinum toxin in myotonia congenita: it does not help against rigidity and pain. *J Neural Transm* 2013;DOI: 10.1007/s00702-013-1136-4
- Dressler D, Adib Saberi F Towards a dose optimisation of botulinum toxin therapy for axillary hyperhidrosis: comparison of different Botox(R) doses. *J Neural Transm* 2013;120(11):1565-1567
- Dressler D, Paus S, Seitzinger A, Gebhardt B, Kupsch A Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA injections in patients with cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(9):1014-1019
- Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Tryc AB Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut* 2013;62(10):1497-1504
- Hallett M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong D, Jankovic J Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon* 2013;67:94-114
- Hauthal N, Sandmann P, Debener S, Thorne JD Visual movement perception in deaf and hearing individuals. *Adv Cogn Psychol* 2013;9(2):53-61
- Hauthal N, Thorne JD, Debener S, Sandmann P Source Localisation of Visual Evoked Potentials in Congenitally Deaf Individuals. *Brain Topogr* 2013;DOI: 10.1007/s10548-013-0341-7
- Heeren M, Sojref F, Schuppner R, Worthmann H, Pflugrad H, Tryc AB, Pasedag T, Weissenborn K Active at night, sleepy all day - sleep disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(4):732-740
- Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, Craufurd D, Rickards H, Bernhard Landwehrmeyer G, van der Mast RC, Giltay EJ, REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord* 2013;151(1):248-258
- Jost WH, Heffter H, Reissig A, Kollwe K, Wissel J Efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of post-stroke arm spasticity: Results of the German-Austrian open-label post-marketing surveillance prospective study. *J Neurol Sci* 2014;337(1-2):86-90
- Knippenberg S, Sips J, Thau-Habermann N, Körner S, Rath KJ, Dengler R, Petri S Altered expression of DJ-1 and PINK1 in sporadic ALS and in the SOD1(G93A) ALS mouse model. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013;72(11):1052-1061
- Knippenberg S, Skripuletz T, Rath KJ, Thau N, Gudi V, Pul R, Korner S, Dengler R, Stangel M, Petri S CDP-choline is not protective in the SOD1-G93A mouse model of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(4):284-290
- Kolossa A, Fingscheidt T, Wessel K, Kopp B A model-based approach to trial-by-trial p300 amplitude fluctuations. *Front Hum Neurosci* 2012;6:359
- Kopp B, Lange F Electrophysiological indicators of surprise and entropy in dynamic task-switching environments. *Front Hum Neurosci* 2013;7:300
- Kopp B, Rösser N, Tabeling S, Stürenburg HJ, de Haan B, Karnath HO, Wessel K Performance on the Frontal Assessment Battery is sensitive to frontal lobe damage in stroke patients. *BMC Neurol* 2013;13(1):179-2377-13-179
- Körner S, Hendricks M, Kollwe K, Zapf A, Dengler R, Silani V, Petri S Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol* 2013;13:84-2377-13-84
- Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Weissenborn K, Barg-Hock H, Bara C, Einhorn I, Haverich A, Haller H Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study. *Transplantation* 2013;96(3):316-323
- Li N, Liu YF, Ma L, Worthmann H, Wang YL, Wang YJ, Gao YP, Raab P, Dengler R, Weissenborn K, Zhao XQ Association of molecular markers with perihematomal edema and clinical outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2013;44(3):658-663
- Li N, Worthmann H, Heeren M, Schuppner R, Deb M, Tryc AB, Bueltmann E, Lanfermann H, Donnerstag F, Weissenborn K, Raab P Temporal pattern of cytotoxic edema in the perihematomal region after intracerebral hemorrhage: a serial magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2013;44(4):1144-1146
- Mahmoudian S, Farhadi M, Najafi-Koopae M, Darestani-Farahani E, Mohebbi M, Dengler R, Esser KH, Sadjedi H, Salamat B, Danesh AA, Lenarz T Central auditory processing during chronic tinnitus as indexed by topographical maps of the mismatch negativity obtained with the multi-feature paradigm. *Brain Res* 2013;1527:161-173
- McPhail MJ, Leech R, Grover VP, Fitzpatrick JA, Dhanjal NS, Crossey MM, Pflugrad H, Saxby BK, Wesnes K, Dresner MA, Waldman AD, Thomas HC, Taylor-Robinson SD Modulation of neural activation following treatment of hepatic encephalopathy. *Neurology* 2013;80(11):1041-1047
- Mynarek M, Bettini da Cunha Riehm C, Brinkmann F, Weissenborn K, Tell-Lüersen M, Heuft HG, Maecker-Kolhoff B, Sykora KW Normalisierung intrazerebraler Blutflussgeschwindigkeiten, Schlaganfallprophylaxe und verbesserte Lungenfunktion durch Stammzelltransplantation bei Kindern mit Sichelzellanämie. *Klin Padiatr* 2013;225(3):127-132
- Nadrowitz F, Stoetzer C, Foadi N, Ahrens J, Wegner F, Lampert A, Koppert W, de la Roche J, Jeffer A The distinct effects of lipid emulsions used for „lipid resuscitation“ on gating and bupivacaine-induced inhibition of the cardiac sodium channel Nav1.5. *Anesth Analg* 2013;117(5):1101-1108
- Nessler J, Benardais K, Gudi V, Hoffmann A, Salinas Tejedor L, Janssen S, Prajeeth CK, Baumgärtner W, Kavelaars A, Heijnen CJ, van Velthoven C, Hansmann F, Skripuletz T, Stangel M Effects of murine and human bone marrow-derived mesenchymal stem cells on cuprizone induced demyelination. *PLoS One* 2013;8(7):e69795

- Pars K, Garde N, Skripuletz T, Pul R, Dengler R, Stangel M Subcutaneous immunoglobulin treatment of inclusion-body myositis stabilizes dysphagia. *Muscle Nerve* 2013;48(5):838-839
- Prell T, Peschel T, Köhler B, Bokemeyer MH, Dengler R, Günther A, Grosskreutz J Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *BMC Neurosci* 2013;14(1):123
- Pul R, Chittappen KP, Stangel M Quantification of microglial phagocytosis by a flow cytometer-based assay. *Methods Mol Biol* 2013;1041:121-127
- Ringelstein M, Metz I, Ruprecht K, Koch A, Rappold J, Ingwersen J, Mathys C, Jarius S, Brück W, Hartung HP, Paul F, Aktas O, for the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Contribution of spinal cord biopsy to diagnosis of aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2013;DOI: 10.1177/1352458513510981
- Rustamov N, Rodriguez-Raecke R, Timm L, Agrawal D, Dressler D, Schrader C, Tacik P, Wegner F, Dengler R, Wittfoth M, Kopp B Absence of congruency sequence effects reveals neurocognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2013;51(14):2976-2987
- Scharn N, Ganzenmueller T, Wenzel JJ, Dengler R, Heim A, Wegner F Guillain-Barre syndrome associated with autochthonous infection by hepatitis E virus subgenotype 3c. *Infection* 2014;42(1):171-173
- Schrader C, Seehaus F, Capelle HH, Windhagen A, Windhagen H, Krauss JK Effects of Pedunculopontine Area and Pallidal DBS on Gait Ignition in Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 2013;6(6):856-859
- Schreiber S, Oldag A, Kornblum C, Kollwe K, Kropf S, Schoenfeld A, Feistner H, Jakubiczka S, Kunz WS, Scherlach C, Tempelmann C, Mawrin C, Dengler R, Schreiber F, Goertler M, Vielhaber S Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP. *Muscle Nerve* 2013;47(3):385-395
- Schulze V, Stoetzer C, O'Reilly AO, Eberhardt E, Foadi N, Ahrens J, Wegner F, Lampert A, de la Roche J, Leffler A The opioid methadone induces a local anaesthetic-like inhibition of the cardiac Na(+) channel, Nav 1.5. *Br J Pharmacol* 2014;171(2):427-437
- Singh V, Prajeeth CK, Gudi V, Benardais K, Voss EV, Stangel M 2-Chlorodeoxyadenosine (cladribine) induces apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2013;173(2):288-297
- Sun H, Benardais K, Stanslowsky N, Thau-Habermann N, Hensel N, Huang D, Claus P, Dengler R, Stangel M, Petri S Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells and MSC conditioned medium in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)-in vitro evidence from primary motor neuron cultures, NSC-34 cells, astrocytes and microglia. *PLoS One* 2013;8(9):e72926
- Thorns J, Jansma H, Peschel T, Grosskreutz J, Mohammadi B, Dengler R, Münte TF Extent of cortical involvement in amyotrophic lateral sclerosis - an analysis based on cortical thickness. *BMC Neurol* 2013;13(1):148
- Walter U, Blitzer A, Benecke R, Grossmann A, Dressler D Sonographic detection of basal ganglia abnormalities in spasmodic dysphonia. *Eur J Neurol* 2014;21(2):349-352
- Weissenborn K, Bültmann E, Donnerstag F, Giesemann AM, Götz F, Worthmann H, Heeren M, Kielstein J, Schwarz A, Lanfermann H, Ding XQ Quantitative MRI shows cerebral microstructural damage in hemolytic-uremic syndrome patients with severe neurological symptoms but no changes in conventional MRI. *Neuroradiology* 2013;55(7):819-825
- Westenberger A, Rosales RL, Heinitz S, Freimann K, Lee LV, Jamora RD, Ng AR, Domingo A, Lohmann K, Walter U, Golnitz U, Rölfs A, Nagel I, Gillessen-Kaesbach G, Siebert R, Dressler D, Klein C X-linked Dystonia-Parkinsonism manifesting in a female patient due to atypical turner syndrome. *Mov Disord* 2013;28(5):675-678
- Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, Datta S, O'Connor P, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMISO) Trial Group. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler* 2013;19(10):1310-1319
- Wollmer MA, Kollwe K, Krüger THC Der Depression die Stirn bieten - Mit Botulinumtoxin. *Nervenheilkunde* 2013;32(12):929-932
- Worthmann H, Martens-Lobenhoffer J, Joumaah M, Li N, Lichtinghagen R, Hecker H, Kielstein JT, Ehrenreich H, Bode-Boger SM, Weissenborn K Asymmetric Dimethylarginine in Response to Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator and Erythropoietin in Acute Stroke. *Stroke* 2013;44(8):2128-2133
- Zaehle T, Becke A, Naue N, Machts J, Abdulla S, Petri S, Kollwe K, Dengler R, Heinze HJ, Vielhaber S, Müller NG Working memory in ALS patients: preserved performance but marked changes in underlying neuronal networks. *PLoS One* 2013;8(8):e71973

Übersichtsarbeiten

- Chen S, Li N, Deb-Chatterji M, Dong Q, Kielstein JT, Weissenborn K, Worthmann H Asymmetric dimethylarginine as marker and mediator in ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2012;13(12):15983-16004
- Cieplik N, Stangel M, Bachmann O Neurologische Komplikationen entzündlicher Darmerkrankungen. *Nervenarzt* 2013;84(2):190-196
- Kollwe K, Körner S, Paracka L, Petri S Elektrodiagnostische Kriterien der amyotrophen Lateralsklerose. *Klin Neurophysiol* 2013;44(02):123-131
- Lee DH, Stangel M, Gold R, Linker RA The fumaric acid ester BG-12: a new option in MS therapy. *Expert Rev Neurother* 2013;13(8):951-958
- Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9(5):267-276
- Stangel M, Linker RA Dimethyl fumarate (BG-12) for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(4):355-362
- Tacik P, Dressler D Ultraschallgestützte Botulinumtoxin-Injektionen in der Neurologie. *Klin Neurophysiol* 2013;44(01):1-9

Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, Borisow N, Kleiter I, Aktas O, Kämpfel T, Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neuro* 2014;261(1):1-16

Buchbeiträge, Monografien

Dressler D Treatment of Dystonia. In: Wolters E, Baumann C Parkinson disease and other movement disorders: motor behavioural disorders and behavioural motor disorders. Amsterdam: VU University Press, 2013. S. 453-460

Kollewe K, Dengler R Therapie der Spastik. In: Rollnik JD Die neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation. Berlin u.a.: Springer, 2013. S. 155-171

Schröder C, Dengler R The role of dopamin in in perception and expression of emotional communication in Parkinson's disease. In: Altenmüller E, Schmidt S, Zimmermann E The evolution of emotional communication: from sounds in nonhuman mammals to speech and music in man. Oxford: Oxford Univ. Press, 2013. S. 241-251 (Series in affective science)

Stangel M Neuroprotektion durch Beta-Interferone. In: Berger T, Linnebank M, Wiendl H Betaferon®: 25 Jahre Multiple Sklerose Forschung. Wien: Springer, 2013. S. 127-133

Herausgeberschaften

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Dengler R, Neundörfer B, Ganter H Jahrbuch der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. und ihrer Neuromuskulären Zentren 2012. Ettlingen: AWS-Medienverl., 2013.

Abstracts

2013 wurden 20 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Skripuletz, Thomas (PD Dr. med.): Die Rolle von Mikroglia und Astrozyten bei der De- und Remyelinisierung in einem Tiermodell für Multiple Sklerose.

Voß, Elke Verena (PD Dr. med.): Rolle von monozytären Zellen bei demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems und ihre Beeinflussung durch immunmodulierende Substanzen.

Promotionen

Afshar, Kambiz (Dr. med.): In vivo-Darstellung der Translokator-Protein-Bindungs-fähigkeit des Gehirns bei Patienten mit Leberzirrhose.

Günzel, Natalie (Dr. med.): Dissektionen hirnversorgender Arterien.

Pflugrad, Henning (Dr. med.): In vivo Nachweis von aktivierten Mikrogliazellen mit [11 C]-PK11195 PET in Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion.

Rababah, Munir (Dr. med.): Untersuchung zur Präanalytik bei der Bestimmung von Matrix-Metalloproteinase-9 im Blut von Schlaganfallpatienten und gesunden Kontrollpersonen.

Schuppner, Ramona (Dr. med.): Liquorproteomanalyse von Patienten mit Hepatitis C.

Stipendien

Skripuletz, Thomas (Dr.): Genzyme Neuroimmunology Fellowship.

Wissenschaftspreise

Skripuletz, Thomas (Dr.): Young investigator award der ECTRIMS.

Petri, Susanne (Prof. Dr.): Christa-Lorenz-ALS-Forschungspreis der Stiftung für Medizinische Wissenschaft.

Kollewe, Katja (PD Dr.): "Best Study" 4. Deutschen Botulinumtoxin-Kongress, München, vom Arbeitskreis Botulinumtoxin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), „Der Depression die Stirn bieten - mit Botulinumtoxin“.

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); Mitglied des Editorial Boards von „Amyotrophic Lateral Sclerosis“ (Informa Health Care, Stockholm) und von „Muscle and Nerve“ (Wiley, Hoboken, NJ, USA); Mitglied des Executive Boards von „Clinical Neurophysiology“ (Elsevier, Amsterdam); Mitglied des Executive Committee der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN, Vancouver, BC, Canada); Präsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie; Mitglied des Vorstandes und Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM); Ausländisches Mitglied der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften.

Stangel, Martin (Prof. Dr.): Mitglied des Zentrums Systemische Neurowissenschaften (ZSN), Hannover Ärztlicher Beirat Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) 1. Vorsitzender: Myelin-Netzwerk e.V. Gutachter für verschiedene Journale (Acta Neurol Scand, Brain Behav Immun, Disease Marker, J Neuroinflamm, J Neurosci, J Neurosci Res, J Vet Int Med, Neuroscience) und wissenschaftliche Gesellschaften (DFG, Dutch research foundation, MS Society U.K.) Academic Editor: PLoS one Editorial board: Multiple Sclerosis International.

Petri, Susanne (Prof. Dr.): 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 Gesellschaft für Muskelkranke, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), ALS/MND Association, Wellcome Trust). Guest-Editor Neurology Research International, Special Issue: „Amyotrophic Lateral Sclerosis and Novel Therapeutic Strategies“.

Weissenborn, Karin (Prof. Dr.): Editorial Board Member „Metabolic Brain Disease“, Springer New York; Member of the Executive Committee of the International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism; 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.

Wegner, Florian (PD Dr.): Mitgliedschaft im Zentrum systemische Neurowissenschaften Hannover und in der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung.

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

- Keywords: Psychiatrie, Psychotherapie, Sozialpsychiatrie, Alkoholabhängigkeit, Alkohol, Abhängigkeit, Angststörungen, ADHS, bipolare Störungen, Burn Out, Depressionen, Epigenetik, Essstörungen, Genetik, Glücksspielsucht, interkulturelle Psychiatrie, Medienabhängigkeit, Neuroepigenetik, Neuropeptide, Schizophrenie, Sexualmedizin, Synästhesie, Tourette-Syndrom, Tic-Störungen, Versorgungsforschung

Forschungsprofil

Die Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie zeichnet sich durch ein breites Spektrum der wissenschaftlichen Arbeit aus. Hierzu zählen insbesondere die Forschungsschwerpunkte Neurobiologie, molekulare Neurowissenschaften, Versorgungsforschung, Suchtforschung und Sexualmedizin. Es wird dabei ein integratives Konzept klinischer Forschung und die Förderung von Projekten der Grundlagenforschung im Rahmen des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN) verfolgt. Hervorzuheben sind Erfolge in der Erforschung der neurobiologischen Mechanismen des Substanzverlangens („Craving“) bei Alkoholabhängigkeit und der spezifischen Psychopathologie bei Essstörungen (Schwerpunktforschung im Bereich der Epigenetik). Ferner sind Untersuchungen unter Anwendung bildgebender Verfahren bei Psychosen und anderen Krankheitsbildern sowie Projekte im Bereich stoff-ungebundener Abhängigkeiten (insb. Medien- und Glücksspielabhängigkeit) zu nennen. Im Bereich der Psychosen werden neu systemische Behandlungsansätze entwickelt. Zahlreiche Forschungsarbeiten mit nationaler und internationaler Drittmittelförderung wurden in den vergangenen Jahren durch Forschungspreise ausgezeichnet. Besondere wissenschaftliche Schwerpunkte der Klinik liegen in folgenden Bereichen:

- Abhängigkeitserkrankungen von Alkohol, Medikamenten und Drogen
- Angststörungen
- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Bipolare Erkrankungen
- Burn-Out-Syndrome
- Depressionen
- Essstörungen
- Genetik und Epigenetik
- Glücksspielsucht
- Interkulturelle Psychiatrie
- Medienabhängigkeit (insb. Computerspielsucht)
- Neuroepigenetik
- Neuropeptide
- Psychotherapieforschung

- Psychotische Erkrankungen
- Sexualmedizin
- Synästhesie
- Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen
- Versorgungsforschung

Forschungsprojekte

Vorhersage der Wirksamkeit von Antidepressiva

Depressionen sind schwere, häufig chronisch verlaufene psychische Erkrankungen, die nach Schätzungen der WHO in den kommenden Jahren die wichtigste Ursache für Einschränkungen der Lebensqualität weltweit werden wird. Etwa jeder vierte bis fünfte Erwachsene in Deutschland erkrankt im Laufe seines Lebens an einer depressiven Störung. Die Behandlung beruht auf psychotherapeutischen, sozialtherapeutischen und vor allem pharmakologischen Strategien. Obwohl alle Methoden nachweislich wirksam sind, ist es eine klinische Herausforderung, für jeden einzelnen Patienten die passende Therapie auszuwählen. Die frühzeitige suffiziente Behandlung der Depression ist aber elementar wichtig, um der drohenden Chronifizierung vorzubeugen und die Wahrscheinlichkeit des Wiedererkrankens zu vermindern. Leider spricht nach aktueller Datenlage weniger als die Hälfte der Patienten auf die erste eingesetzte Therapie an, die Ansprechraten auf weitere Therapieversuche sind dann jeweils noch geringer. Ungünstigerweise lässt sich das Ansprechen auf die gewählte Therapie auch nicht rasch, sondern in der Regel erst nach ein bis zwei Wochen klinisch beurteilen. Bislang gibt es keine Biomarker, die das Ansprechen auf spezifische Therapiestrategien suffizient prädizieren können. Dem Labor für Molekulare Neurowissenschaften gelang es in Kooperation mit Psychiatern der Universitätsmedizin Mainz, einen Marker zu etablieren, mit dem bereits vor Beginn der Behandlung abgeschätzt werden kann, ob ein Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von der Gabe eines Antidepressivums profitieren wird.

Biomarker auf epigenetischer Basis, d.h. unter Ausnutzung der Messung von regulatorischen Stellgrößen wie der Methylierung von DNA oder Veränderungen von Histonen werden vor allem im Bereich der Onkologie bereits eingesetzt. Erste Versuche, mittels epigenetischer Marker die Diagnostik von Depressionen zu verbessern gibt es bereits. So konnten in einer Bevölkerungs-basierten Untersuchung depressive von nicht-depressiven Menschen anhand der Methylierung verschiedener Gene unterschieden werden. In einer aktuellen Arbeit zeigte sich, dass Patienten mit Depression über höhere DNA-Methylierung im Promoterbereich des ersten Exons des BDNF-Gens (=brain derived neurotrophic factor - ein wesentlicher Wachstumsfaktor für die neuronale Plastizität) verfügen. Allerdings handelt es sich bei beiden Studien nur um assoziative Zusammenhänge.

Die Identifikation des neuen Biomarkers gelang anhand von Proben einer prospektiven Studie zu BDNF-Plasmaspiegeln bei stationär behandelten Patienten mit Depressionen. Es erfolgten wöchentliche Studienvisiten, bei denen anhand von validierten und anerkannten Depressionskalen die aktuelle Symptomatik der Patienten quantifiziert wurde und überprüft wurde, ob bereits ein Ansprechen (Respondern) auf die Therapie oder sogar die Remission erreicht werden konnte. Der Beobachtungszeitraum betrug dabei 6 Wochen. Bei allen Patienten wurde neben den Plasmaspiegeln von BDNF auch die Methylierung des Exons IV des BDNF-Gens aus Leukozyten untersucht. Dabei zeigte sich, dass es signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern bzw. Remittern und Non-Remittern bereits zum Studienbeginn gab. Die Patienten, die keine Methylierung eines spezifischen CpGs (-87 relativ zu Exon IV) aufweisen, hatten ein etwa 10fach erhöhtes Risiko, nicht auf die antidepressive Medikation anzusprechen. Noch höher war das

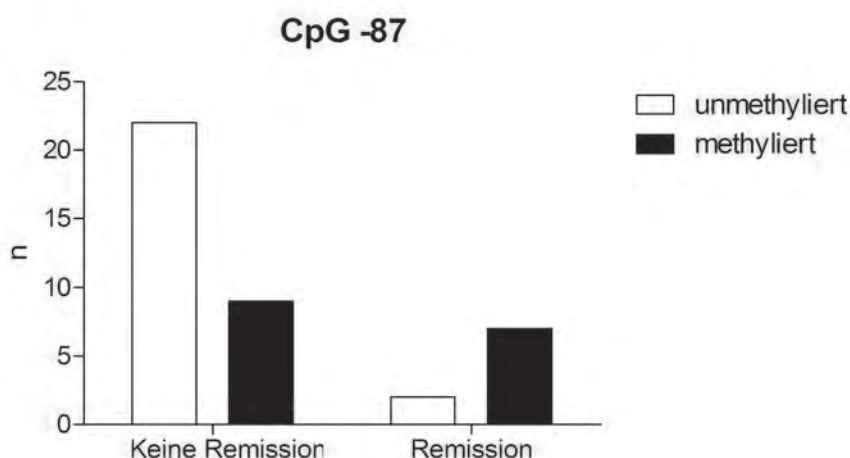


Abb. 1: Anteil von Probanden mit methylierter oder unmethylierter DNA in der Gruppe der Remitter / Non-Remitter. OR (keine Remission nach sechs Wochen, falls vor Beginn der Behandlung die CpG-Position unmethyliert ist): 11,55 (95% Konfidenzintervall: 2,07-64,72; $P=0.005$).

Risiko, innerhalb von 6 Wochen Behandlungsdauer keine Remission der Symptomatik zu erzielen.

Ferner prädizierte die Methylierung dieses spezifischen CpGs den Anstieg der BDNF-Plasmaspiegel während der ersten Behandlungswoche - nur Patienten, bei denen die Methylierung des Lokus nachweisbar war, zeigten unter der Therapie einen relevanten BDNF Anstieg. Mittels luciferase-basiertem Reporterassay konnten diese Befunde auch im Zellmodell bestätigt werden. Auch hier zeigte sich die Methylierung des Promotorfragments als Voraussetzung für eine Antidepressiva-induzierte Aktivitätssteigerung der Luciferase.

Die Ergebnisse wurden zwischenzeitlich von der MHH und der Universitätsmedizin Mainz zur Patentierung angemeldet und konnten in Molecular Psychiatry veröffentlicht werden. Derzeit erfolgt die Replikation des Befundes in der vom BMBF geförderten EMC (early medication change)-Studie, die von den Mainzer Kooperationspartnern durchgeführt wird.

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lieb, Klaus (Prof. Dr. med.) und Tadić, André (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz;

Weitere Forschungsprojekte

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, (Prof. 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

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: Roy, Mandy (Dr. med.), Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Förderung: Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg

Barrieren und Möglichkeiten in der Umsetzung von alkoholbezogenen Interventionen in der hausärztlichen Praxis

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kiefer, Falk (Prof. Dr. med.), Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim, Reimer, Jens (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: Fa. Lundbeck

Die Wirksamkeit von CBT und MCT in der ambulanten Behandlung depressiver Patientinnen und Patienten

■ Projektleitung: Winter, Lotta (Dipl. Psych.), Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schweiger U (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UK-SH Well A (Prof. Dr. phil.), Department of Clinical Psychology, Manchester, UK Nordahl HM (Prof. Dr. phil.), Department of Psychology, Norwegian University of Science and Technology; Förderung: ADDISCA-Stiftung

CRIT124D2302: A 40-week randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy and safety study in adult patients with childhood-onset ADHD

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.), Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Eating Disorders Diagnostic and Treatment Network (EDNET)

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: >10 Zentren in Deutschland und Schweiz; Förderung: BMBF

Entwicklung eines Störungsorientierten Psychotherapiemodells zur Behandlung von Patienten mit bipolar affektiver Störung

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.), Winter, Lotta (Dipl. Psych.); Kooperationspartner: Well, A (Prof. Dr. phil.), Department of Clinical Psychology, Manchester, UK, Nordahl, HM (Prof. Dr. phil.), Department of Psychology, Norwegian University of Science and Technology; Förderung: ADDISCA-Stiftung

Epicardial Adipose Tissue in Patients with Major Depressive Disorder (EAT-Study)

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hartung D (PD Dr. med.), Institut für Radiologie, MHH; Hüper K (Dr. med.), Institut für Radiologie, MHH; Tegtbur U (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin, MHH; Kerling A (Dr. med.), Institut für Sportmedizin

European Multicentre Tics in Children Studies (EMTICS)

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Hoekstra, Pieter (Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit 27 europäischen Partnern; Förderung: EU: FP7-HEALTH-2011 No. 278367

European Network for the Study of Gilles de la Tourette Syndrome: GTS COST Action BM0905

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Paaschou, Peristera (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Partners from 19 different European countries; Förderung: EU Framework Programme COST (European Cooperation in Science and Technology)

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

Interdisciplinary training network for Tourette Syndrome; structuring European Training capacities for neurodevelopmental disorders (TS-EUROTRAIN)

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Paaschou, Peristera (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 9 full and 6 associated European partners; Förderung: EU: FP7-PEOPLE-2012-ITN No. 316978

Pharmakovigilanz bei gerontopsychiatrischen Patienten (GAP-Studie)

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Toto, Sermin (Dr. med.); Kooperationspartner: Kropp, Stefan (Prof. Dr. med.), Asklepios Fachklinikum Teupitz und Asklepios Fachklinikum Lübben, Gutzmann, Hans (Prof. Dr. med.), Alexianer Krankenhaus Hedwigshöhe, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Hohl-Radke, Michael (Dr. med.), Asklepios Fachklinikum Brandenburg, Wiese, Birgit (Dipl.-math.), Insitut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, MHH, Jaquenoud-Sirot, Eveline, mediQ, Klinik Königshöhe, Brugg, Schweiz, Fegert, Jörg (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Ulm, Gerlach, Manfred (Prof. Dr. med.), Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Neurophysiologisches Labor, Universitätsklinikum Würzburg, Pfuhlmann, Bruno (PD Dr. med.), TDM-Labor, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg; Förderung: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapieresistentem Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Krauss, Joachim (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schrader, Christoph (Dr. med.), Neurologische Klinik MHH, Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin MHH, Münte, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Kühn, Andrea A (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, Charité, Berlin

Prozesse der Emotionsregulation bei opiatabhängigen Patienten

■ Projektleitung: Heberlein, Annemarie (PD Dr. med.), Stange, Kathrin (Dipl.-Psych.)

Psychiatrieberichte Region Hannover

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH, Bott, Oliver J. (Prof. Dr.-Ing.), Medizinische Informatik der Hochschule Hannover; Förderung: Region Hannover

Psychiatrieberichte Vorarlberg

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH, Bott, Oliver J. (Prof. Dr.-Ing.), Medizinische Informatik der Hochschule Hannover; Förderung: Amt der Vorarlberger Landesregierung

Neurophysiologische Grundlagen des Bewußtseins am Paradigma der Synästhesie

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Simner, Julia (PhD), Department of Psychology, University of Edinburgh, UK, McIntosh, Andrew (Prof.), Division of Psychiatry, University of Edinburgh, UK, Neufeld, Janina (Dr. rer. nat.), University of Reading, UK, de Córdoba Serrano, Maria José (PhD), University of Granada, Spain, Nikolic, Danko (PhD), Max-Planck Institut für Hirnforschung, Frankfurt am Main, Lücke, Thomas (Prof. Dr. med.), Neuropädiatrie mit Sozialpädiatrie, Ruhr-Universität Bochum

Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of 4 dose regimens of SMO.IR, an oral solid formulation of sodium oxybate, in the maintenance of alcohol abstinence in recently abstinent alcohol-dependent patients

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.), Heberlein, Annemarie (PD Dr. med.); Förderung: DM Pharma (Prüfplan-Code: SMO032/10/03)

Systematische Planung und Evaluation von Integrationshilfen in Voralberg

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt), MHH, Bott, Oliver J. (Prof. Dr.-Ing.), Medizinische Informatik der Hochschule Hannover; Förderung: Amt der Vorarlberger Landesregierung

The impact of methionine metabolism for the incidence and the clinical course of alcohol-dependency

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Linnebank, Michael (Prof. Dr. med.), ETH Neuroscience Center Zürich, Schweiz; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

Treating major depression in multiple sclerosis with agomelatine: an observational study

■ Projektleitung: Sühs, Wolfgang (Dr. med.), Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Fa. Servier

Understanding and Breaking the Infant Cycle of Abuse (UBICA)

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Brunner, Romuald (Prof. Dr.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Herpertz, Sabine (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heinz, Andreas (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte Berlin, Herpertz-Dahlmann, Beate (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Aachen, Braun, Katharina (Prof. Dr.), Institut für Biologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: BMBF

The Neuroleptic Strategy Study (NeSSy)

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: 9 universitäre Zentren in Deutschland; Förderung: BMBF

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 (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Klinische Pharmakologie, MHH

Untersuchung zur Veränderlichkeit der Methylierung des Proopiomelanocortin-Gen-Promotors und der konsekutiven Expression seines Derivats, Alpha-Melanozytenstimulierendes-Hormon, bei Alkoholabhängigkeit im Tiermodell

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Muschler, Marc (Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für molekulare Neurowissenschaften, MHH, Institut für Versuchstierkunde und Zentrales Tierlabor, MHH; Förderung: HiLF, MHH

Originalpublikationen

Berthel C, Kraemer S, Schneider E, Kahl KG. Atomoxetin zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *PPT* 2013;20(6):243-251

Bock O. The Current Molecular Site of the Myeloproliferative Neoplasms - TET-à-tête with the JAKpot but no LNK so far to Resolve Complexity. *J Leuk* 2013;1(108):

Buchholz V, Kotsiari A, Bleich S, Frieling H. Nature meets Nurture: Die Bedeutung der Epigenetik für die Ätiologie psychischer Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(7):368-380

Cheng B, Braass H, Ganos C, Treszl A, Biermann-Ruben K, Hummel FC, Müller-Vahl K, Schnitzler A, Gerloff C, Münchau A, Thomalla G.

Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuroimage Clin* 2013;4:174-181

Cubo E, Gonzalez M, Singer H, Mahone EM, Scahill L, Müller-Vahl KR, de la Fuente-Fernandez R, Armesto D, Kompoliti K. Impact of placebo assignment in clinical trials of tic disorders. *Mov Disord* 2013;28(9):1288-1292

Deuschle M, Paul F, Brosz M, Bergemann N, Franz M, Kammerer-Ciernioch J, Lautenschlager M, Lederbogen F, Roesch-Ely D, Weisbrod M, Kahl KG, Reichmann J, Gross J, Umbreit J. Assessment of cardiovascular disease risk in patients with schizophrenia spectrum disorders in German psychiatric hospitals: results of the pharmacoepidemiologic CATS study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48(8):1283-1288

- Elgeti H. Profitinteressen passen nicht zu einer sozialen Psychiatrie: Integrierte Versorgung für AOK-Versicherte mit Schizophrenie in Niedersachsen und was daraus wurde. *Nervenheilkunde* 2013;32(5):301-306
- Emrich Hinderk M. Was ist Bewusstsein? - Multiplizität und Bedeutung - (Bewusstsein als Rahmen). *Bewusstseinswissenschaften* 2013;19(1):13-20
- Frieling H, Hillemecher T, Kahl KG. Auf dem Weg zu biologisch definierten Subtypen. *DNP* 2013;14(9):64-66
- Frieling H, Tadic A. Value of genetic and epigenetic testing as biomarkers of response to antidepressant treatment. *Int Rev Psychiatry* 2013;25(5):572-578
- Glahn A, Heberlein A, Dursteler-MacFarland KM, Lenz B, Frieling H, Groschl M, Wiesbeck GA, Kornhuber J, Bonsch D, Bleich S, Hillemecher T. Atrial natriuretic peptide, arginine vasopressin peptide and cortisol serum levels in opiate-dependent patients. *Neuropsychobiology* 2013;67(2):111-115
- Glahn A, Riera Knorrenschild R, Rhein M, Haschemi Nassab M, Groschl M, Heberlein A, Muschler M, Frieling H, Bleich S, Hillemecher T. Alcohol-Induced Changes in Methylation Status of Individual CpG Sites, and Serum Levels of Vasopressin and Atrial Natriuretic Peptide in Alcohol-Dependent Patients during Detoxification Treatment. *Eur Addict Res* 2013;20(3):143-150
- Grässel E, Lampen-Imkamp S, Lehr S, Kahl KG. Psychische und somatische Beschwerden bei Medizinstudierenden: Eine Längsschnittuntersuchung. *Psychiatr Prax* 2013;40(1):30-35
- Haltenhof H, Ziegenbein M, Sieberer M. Suizid infolge psychischer Erkrankungen. *Public Health Forum* 2013;21(3):21.e1-21.e3
- Hazekamp A, Ware MA, Müller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids-an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs* 2013;45(3):199-210
- Hillemecher T. Für Sie unterwegs - Erste internationale Tagung zur diamorphingestützten Therapie. *Suchttherapie* 2013;14(01):1-2
- Hillemecher T, Frieling H. Alkoholabhängigkeit und Epigenetik. *BioSpektrum* 2013;19(7):714-716
- Kerling A, Tegtbauer U, Ziegenbein M, Grams L, Heinze DR, Sieberer M. Exercise capacity and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatr Q* 2013;84(4):417-427
- Machleidt W, Sieberer M. From Kraepelin to a modern and integrative scientific discipline: The development of transcultural psychiatry in Germany. *Transcult Psychiatry* 2013;50(6):817-840
- Maksimovic S, Ziegenbein M, Machleidt W, Sieberer M. Messäquivalenz der Allgemeinen Depressionsskala (ADS 20) bei Menschen mit und ohne Migrationshintergrund unter geschlechtsspezifischer Perspektive. *Psychiatr Prax* 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1349559
- Müller-Vahl K, Grotenhermen F. Cannabis therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(9):144
- Müller-Vahl KR. Tiefe Hirnstimulation beim Tourette-Syndrom. *NeuroTransmitter* 2013;23(6):60-67
- Muschler MA, Lenz B, Hillemecher T, Kraus C, Kornhuber J, Frieling H, Bleich S. CAGn repeat of the androgen receptor is linked to proopiomelanocortin promoter methylation-relevance for craving of male alcohol-dependent patients? *Psychopharmacology (Berl)* 2013;DOI: 10.1007/s00213-013-3349-5
- Neufeld J, Roy M, Zapf A, Sinke C, Emrich HM, Prox-Vagedes V, Dillo W, Zedler M. Is synesthesia more common in patients with Asperger syndrome? *Front Hum Neurosci* 2013;7:847
- Nielsen F, Ziegenbein M, Sieberer M. Prevalence of borderline personality disorder in immigrants in a psychiatric inpatient setting. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;DOI: 10.1177/0004867413518618
- Nielsen J, Krüger TH, Hartmann U, Passie T, Fehr T, Zedler M. Synaesthesia and sexuality: the influence of synaesthetic perceptions on sexual experience. *Front Psychol* 2013;4:751
- Rehme M, Hillemecher T, Heberlein A. Comment on „intranasal oxytocin blocks alcohol withdrawal in human subjects“ by Pedersen and colleagues (2013). *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37(5):720-721
- Rhein M, Muschler MR, Krauss JK, Bleich S, Frieling H, Schwabe K. Hypomethylation of neuregulin in rats selectively bred for reduced sensorimotor gating. *Schizophr Res* 2013;150(1):262-265
- Roy M. Bipolare Störung und ADHS, gemeinsame Betrachtung hinsichtlich Differentialdiagnose, Komorbidität und Behandlung. *Neuro aktuell* 2013;27(9):33-35
- Roy M. Jenseits der Strasse. Ein Weg für schwer opiatabhängige Patienten: Substitution mit Diamorphin. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 2013;86(4):38-39
- Roy M, Hillemecher T. Aus den Kinderschuhen in die Entwicklungsjahre: Diamorphingestützte Behandlung 2013. *subLetter* 2013;2013(2):
- Roy M, Ohlmeier MD, Osterhagen L, Prox-Vagedes V, Dillo W. Asperger Syndrome: a frequent comorbidity in first diagnosed adult ADHD patients? *Psychiatr Danub* 2013;25(2):133-141
- Schaller G, Sperling W, Richter-Schmidinger T, Mühle C, Heberlein A, Maihöfner C, Kornhuber J, Lenz B. Serial repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) decreases BDNF serum levels in healthy male volunteers. *J Neural Transm* 2014;121(3):307-313
- Scharnholtz B, Gilles M, Marzina A, Kommer M, Lederbogen F, Wudy SA, Hartmann MF, Westphal S, Roth HJ, Kahl KG, Meyer-Lindenberg A, Michaely HJ, Deuschle M. Do depressed patients without activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances? *Psychoneuroendocrinology* 2014;39:104-110
- Schreiber-Willnow K, Seidler KP. Therapy goals and treatment results in body psychotherapy: Experience with the concentrative movement therapy evaluation form. *Body, movement and dance in psychotherapy* 2013;8(4):254-269

Schulte B, Schmidt C, Milin S, Farnbacher G, Schäfer I, Bleich S, Kiefer F, Hillemecher T, Reimer J. Barrieren und Möglichkeiten in der Umsetzung von alkoholbezogenen Interventionen in der hausärztlichen Praxis. *Suchttherapie* 2014;15(1):35-42

Schulze M, Scharnweber C, Janke E, Leitmeier V, Ulrich T, Frieling H, Hillemecher T, Wolf KH, Haux R, Bleich S, Marscholke M. An Interdisciplinary Workshop to Identify Alcohol Craving Based on Psychophysiological Sensor Data. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4222

Schuster R, Heberlein A, Hillemecher T. Labordiagnostik bei Suchterkrankung. *PSYCH up2date* 2013;7(04):205-215

Steffen A, Beutner D, Hakim S, Jost W, Kahl KG, Laskawi R, Lencer R, Mall V, Mehrhoff FW, Meyners T, Schönweiler R, Schröder S, Schröder-Morasch H, Schuster M, Steinlechner S, Winterhoff J, Zenk J, Guntinas-Lichius O. Hypersalivation - Ersterstellung der S2k-Leitlinie (AWMF) in gekürzter Darstellung. *Laryngorhinootologie* 2013;92(8):515-522

Szyck GR, Stadler J, Brechmann A, Münte TF. Preattentive mechanisms of change detection in early auditory cortex: a 7 Tesla fMRI study. *Neuroscience* 2013;253:100-109

Szyck GR, Ye Z, Mohammadi B, Dillo W, Te Wildt BT, Samii A, Frieling H, Bleich S, Münte TF. Maladaptive connectivity of Broca's area in schizophrenia during audiovisual speech perception: an fMRI study. *Neuroscience* 2013;253:274-282

Tadic A, Müller-Engling L, Schlicht KF, Kotsiari A, Dreimüller N, Kleimann A, Bleich S, Lieb K, Frieling H. Methylation of the promoter of brain-derived neurotrophic factor exon IV and antidepressant response in major depression. *Mol Psychiatry* 2014;19(3):281-283

Thomalla G, Jonas M, Bäumer T, Siebner HR, Biermann-Ruben K, Ganos C, Orth M, Hummel FC, Gerloff C, Müller-Vahl K, Schnitzler A, Münchau A. Costs of control: decreased motor cortex engagement during a Go/NoGo task in Tourette's syndrome. *Brain* 2014;137(Pt.1):122-136

Wedegaertner F, Arnhold-Kerri S, Sittaro NA, Bleich S, Geyer S, Lee WE. Depression- and anxiety-related sick leave and the risk of permanent disability and mortality in the working population in Germany: a cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:145-2458-13-145

Wedegaertner F, Geyer S, Arnhold-Kerri S, Sittaro NA, te Wildt B. Alcohol use disorder-related sick leave and mortality: a cohort study. *Addict Sci Clin Pract* 2013;8(1):3-0640-8-3

Winter L, Wollmer MA, Laurens J, Straumann D, Krüger TH. Cox's Chair Revisited: Can Spinning Alter Mood States? *Front Psychiatry* 2013;4:132

Übersichtsarbeiten

Knischewitzki V, Machleidt W, Callies IT. Überblick: Transkulturelle Psychiatrie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(5):285-94; quiz 295-6

Buchbeiträge, Monografien

Elgeti H. Ein bedarfsgerechtes Hilffssystem sieht etwas anders aus - einige Ergebnisse zur Landespsychiatrieberaterstättung für das Jahr 2011. In: Elgeti H[Hrsg.]: *Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch* 2013. Bonn: Psychiatrie Verl., 2013. S. 170-182 ()

Elgeti H. Wie weiter mit der Psychiatrie in Niedersachsen? - Experten ziehen eine Zwischenbilanz und entwerfen Zukunftsperspektiven. In: Elgeti H[Hrsg.]: *Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch* 2013. Bonn: Psychiatrie Verl., 2013. S. 12-21 ()

Emrich HM. Kreativität und Individuation als „seelische Arbeit“: wie komme ich zu mir selbst?. In: Grätzl S, Schlimme J[Hrsg.]: *Arbeit und Kreativität. Orig.-Ausg.Freiburg: Alber, 2013. S. 125-140 (Psycho-Logik; 8)*

Emrich HM. Postmoderne Filme als Repräsentationen der Tiefendimensionen von Wahrnehmung und Bewusstsein. In: Stutterheim K, Lang C[Hrsg.]: „Come and play with us“: *Dramaturgie und Ästhetik im postmodernen Kino. Marburg: Schüren, 2013. S. 88-110 ()*

Emrich HM. Skizzen zu Heimweh und Trauma bei der Rückkehr aus dem Kriege. In: Sachs M, Aran I[Hrsg.]: *Heimkehren: Material und Notate zur Krieg-im-Kopf-Laborreihe. Heilbronn: Kleist-Archiv Sembdner, 2013. ()*

Emrich HM. Therapie und Person. In: Manzeschke A, Zichy M[Hrsg.]: *Therapie und Person: ethische und anthropologische Aspekte der tiefen Hirnstimulation. Münster, Westf: Mentis, 2013. S. 307-316 ()*

Emrich HM. Zum Geleit. In: Seifert AL, Seifert T[Hrsg.]: *Die beste aller Zeiten ist jetzt!: Gegenwart bewusst erleben. Dt. Herausg., 1. Aufl.Bern: Huber, 2013. S. 11-12 ()*

Emrich HM. Zur Physiognomik des Psychischen: Mimesis und Interpersonalität. *Norderstedt: Books on Demand, 2013. (Vorlesungen zur philosophischen Psychologie von Kunst; 5)*

Emrich HM, Meierding G. *Film-Bilder zur Psyche im Film. Norderstedt: Books on Demand, 2013. (Vorlesungen zur philosophischen Psychologie von Kunst; 5)*

Machleidt W. Weltpsychiatrischer Universalismus versus kulturdistinkte Psychiatrie. *Ethnopsychiatrische Diskurse in den 1970er und 1980er Jahren. In: Wolters C, Beyer C, Lohff B[Hrsg.]: Abweichung und Normalität: Psychiatrie in Deutschland vom Kaiserreich bis zur Deutschen Einheit. Bielefeld: Transcript, 2013. S. 357-383 (Science studies)*

Machleidt W, Callies IT. Behandlung von Migranten und transkulturelle Psychiatrie. In: Berger M[Hrsg.]: *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie. 4., vollst. neu bearb. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 973-994 ()*

Machleidt Wielant. *Migration, Kultur und psychische Gesundheit: dem Fremden begegnen. Stuttgart: Kohlhammer, 2013. (Lindauer Beiträge zur Psychotherapie und Psychosomatik)*

Seidler KP. Asking questions and making observations: research results on concentrative movement therapy. In: Hamacher-Erbguth

A[Hrsg.]: European Psychotherapy 2012/2013: Concentrative Movement Therapy CMT (KBT): Books on Demand, 2013. S. 79-98 ()

Sieberer M, Machleidt W. Transkulturelle Psychiatrie - eine moderne sozialpsychiatrische Disziplin. In: Rössler W, Kawohl W[Hrsg.]: Soziale Psychiatrie: das Handbuch für die psychosoziale Praxis; Band 1. Stuttgart: Kohlhammer, 2013. S. 208-218 ()

Sieberer M, Özkan I, Calliess IT, Ziegenbein M. Die psychiatrische Begutachtung im Asylverfahren. In: Heise T[Hrsg.]: Die Herstellung von Differenz. Zum Umgang mit Fremdheit in der transkulturellen Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik. Berlin: VWB, 2013. S. 167-175 ()

Sieberer M, Ziegenbein M. Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall - das EVK-Konzept. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung[Hrsg.]: Refresher Course - Aktuelles Wissen für Anästhesisten: Nr. 39. Ebelsbach: Aktiv Verl, 2013. S. 1-4 (Refresher Course; 39)

Zedler M, Rehme M. Synesthesia: A psychosocial approach. In: Simner J, Hubbard E[Hrsg.]: Oxford handbook of synesthesia. 1. publ. Oxford: Oxford Univ. Press, 2013. S. 459-474 ()

Herausgeberschaften

Elgeti H, Ziegenbein M[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2013: Band 6. Bonn: Psychiatrie Verl., 2013. 230 S. ()

Huch M[Hrsg.]: Natur - Garten - Kunst: eine öko-semiotische Annäherung. Tübingen: Stauffenburg, 2013. S. 236 - 410: Ill. (Zeitschrift für Semiotik; 34.2012,3/4)

Schulze H[Hrsg.]: Situation und Klang. Tübingen: Stauffenburg, 2013. 232 S.: Ill. (Zeitschrift für Semiotik; 34. 2012,1/2)

Abstracts

2013 wurden 25 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Wedegärtner, Felix (PD Dr. med. Dr. PH): Nosologische und psychosoziale Aspekte der Therapie und Rehabilitation von Patienten mit affektiven Störungen und Suchterkrankungen.

Promotionen

Buddensiek, Nadine (Dr. rer. biol. hum.): Strukturelle Gehirnveränderungen bei erwachsenen ADHS-Patienten.

Burucker, Jens (Dr. med.): Untersuchung zur wissenschaftlichen Grundlage suchtmedizinischer Behandlungen bei alkohol- und drogenabhängigen Patienten.

Schuster, Rilana (Dr. med.): Untersuchung des Einflusses von Krankheitskonzepten auf die Fremdstigmatisierung alkoholabhängiger Patienten.

Steinert, Stefanie (Dr. med.): Word recognition memory in adults with attention-deficity/hyperactivity disorder as reflected by event-related potentials.

Ünlü, Aylin (Dr. med.): Eine empirische Studie über den Zusammenhang zwischen Integration, Migration und psychischen Erkrankungen.

Wieltsch, Caroline (Dr. med.): Effekte von Cannabinoiden auf synaptische Verbindungen im Zellkulturmodell.

Wille, Kristin (Dr. rer. biol. hum.): Über die Wirksamkeit tiefenpsychologisch fundierter Psychotherapie in einer Ausbildungsambulanz.

Winter, Lotta (Dr. rer. biol. hum.): Vestibular stimulation on a motion-simulator impacts on mood states.

Wissenschaftspreise

al-Warith, Hussein (Dr. med.): 2. Forschungspreis des Norddeutschen Suchtforschungsverbands für die Arbeit "Motives for khat use and abstinence in Yemen - a gender perspective" (Wedegärtner F, al-Warith H, Hillemacher T, te Wildt B, Schneider U, Bleich S, Breitmeier D. BMC Public Health 2010;10:735).

Toto, Sermin (Dr. med.): Young Teachers' Award für das 4. Studienjahr.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "Alcohol & Alcoholism", "Addiction Biology", "Sucht", u.a.; Vorstand der Annika-Liese-Stiftung, Vorstand der Deutschen Suchtstiftung, Präsident des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) e.V., Präsident der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) e. V.

Debus, Stephan (PD Dr. rer. biol. hum.): Herausgeber der Zeitschrift für Semiotik, Beirat in der "Deutschen Gesellschaft für Semiotik" (DGS) für die Sektion "Semiotik und Soziale Psychiatrie".

Elgeti, Hermann (Dr. med.): Mitherausgeber und Redaktionsmitglied der Zeitschrift „Sozialpsychiatrische Informationen“.

Frieling, Helge (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "International Journal of Eating Disorders" und "Disease Markers"; Vorstandsmitglied der DACH-Liga Homocystein e.V.

Heberlein, Annemarie (PD Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "Addiction Therapy & Clinical Research" und "Journal of Substance Abuse and Alcoholism", Initiierung und Koordination der Arbeitsgruppe "Ethik in der Psychiatrie" in der Akademie für Ethik in der Medizin, Mitarbeit in der Task Force Ethik in der Psychiatrie und Psychotherapie der DGPPN.

Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "European Addiction Research", "The Open Addiction Journal", "Frontiers in Addictive Disorders", u. a. Vorstandsmitglied im Norddeutschen Suchtforschungsverbund (NSF) e. V.

Machleidt, Wielant (Prof. Dr. med.): Editorial Board -Mitglied als Editorial Advisor von „Transcultural Psychiatry“.

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 Cannabi-

noid Medicines (IACM), Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Tourette-Gesellschaft Deutschland (TGD) e.V.

Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr. phil.): Mitglied des Fachbeirats der Zeitschrift "PERSON. Internationale Zeitschrift für Personzentrierte und Experienzielle Psychotherapie und Beratung".

Zedler, Markus (Dr. med.): "Delegación"-Mitglied von Artecittá Synesthesia Journal, Revista Internacional de Investigación en Sinestesia.

Arbeitsbereich Klinische Psychologie und Sexualmedizin 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

■ Keywords: Sexualmedizin, klinische Psychologie, Neuropsychologie, affektive Neurowissenschaften

Forschungsprofil

In der Forschung liegen die Schwerpunkte des Arbeitsbereichs Klinische Psychologie vor allem in den Bereichen Sexualmedizin und Sexualtherapie. 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 devianter Sexualität inklusive Paraphilien
- 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 beinhaltet der Arbeitsbereich eine Einheit für Neuropsychologie, die für stationäre und gutachterliche Anfragen zur Verfügung steht. Der neuropsychologische Bereich wird aktuell ausgebaut und beinhaltet nun auch PC und Tablet gestützte Untersuchungssysteme, die insbesondere auch für wissenschaftliche Fragestellungen genutzt werden (CANTAB- und CANDIT-Testsysteme).

Innerhalb des Arbeitsbereiches hat sich unter der Leitung von Prof. Dr. med. Tillmann Krüger die Arbeitsgruppe „Affektive Neurowissenschaften“ formiert, die in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. Axel Wollmer (Hamburg) geführt wird. Ziel dieses Forschungsschwerpunktes ist die Erforschung neuropsychiatrischer Mechanismen der Regulation von Affekt und Stimmung mit einem Schwerpunkt auf bisher wenig untersuchte Aspekte wie z.B. der sogenannten „Facial Feedback“-Theorie oder dem vestibulären System. Neben grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen werden

insbesondere auch die klinische Anwendbarkeit überprüft, so z.B. in multizentrisch durchgeführten Studie zur adjuvanten Behandlung von Botulinum-Toxin A bei affektiven Erkrankungen und Persönlichkeitsstörungen.

Forschungsprojekte

Model Driven Computation of Treatments for Infertility Related Endocrinological Diseases (PAEON) Entwicklung mathematischer Modelle des normalen und gestörten weiblichen Zyklus zur klinischen Anwendung bei Kinderwunschbehandlungen

Die Prävalenz von Infertilität unter Paaren reproduktiven Alters wird auf 12 bis 15% beziffert, und man geht davon aus, dass sich diese Zahlen innerhalb einer Dekade verdoppelt können. Die mit Infertilität assoziierten Kosten belaufen sich in Europa derzeit auf etwa 1 Milliarde Euro pro Jahr. Die Ursachen von Infertilität liegen bei der Hälfte aller Fälle bei Gesundheitsstörungen der Frauen – bei 40% dieser Fälle handelt es sich um endokrinologische Erkrankungen (Infertility Related Endocrinological Diseases, IREDs). Vor dem Hintergrund dieser Zahlen sollen neue Methoden und Modelle entwickelt werden, die das Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Mechanismen während des weiblichen Zyklus verbessern (Abb. 1).



Abb. 1: Logo PAEON

Darüber hinaus sollen diese Modelle in Form von Software-Anwendungen für konkrete klinische Anwendungen in der Reproduktionsmedizin einsetzbar sein. Vergleichbare Anwendungen finden sich beispielsweise in der Onkologie, wo sie dahingehend geprüft werden, ob sie das Ansprechen einer Chemotherapie präzisieren können [1]. Die Herangehensweise für das aktuelle Projekt fußt auf einem 3-Säulen-Ansatz.

Die erste Säule (modelling) beinhaltet die Entwicklung von Computer-basierten Modellen zur Darstellung von IREDs. Diese Modelle berücksichtigen physiologische und pathophysiologische Mechanismen der Funktionsweise von Ovar und Endometrium während des Zyklus und wie diese Funktionen durch externe Faktoren beeinflusst werden (Stress, Sexualität, Ernährung, Medikamente). Diese Modelle sollen insbesondere auch dem besseren Verständnis von endokrinologischen Krankheitsbildern wie dem Syndrom polyzystischer Ovarien (PCOS) oder der Endometriose dienen. Ein mathematisches Modell zum Menstruationszyklus und der Beeinflussbarkeit durch Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Analoga liegt bereits vor [2](Abb. 2).

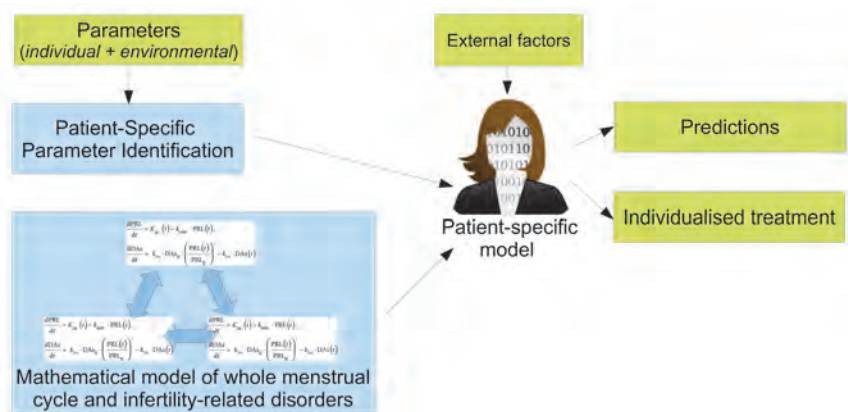


Abb. 2: Entwicklung eines patientenspezifischen Modells

Die zweite Säule (computation) beinhaltet die Entwicklung von Methoden und Werkzeugen, damit diese Modelle schlussendlich einer klinischen Anwendung zugeführt werden können. Dazu zählen: Simulationen, Parameteridentifikation, Modellüberprüfungen anhand von Prädiktion von Behandlungserfolg, Erstellung von individuellen Behandlungspfaden sowie einer Plattform, die diese Aufgaben integriert.

Die dritte Säule (clinical trial) dient der Erhebung von umfassenden Datensätzen (Endokrinologie, Neuropsychologie, Genetik/Epigenetik) bei gesunden und erkrankten Frauen (PCOS, Endometriose, Übergewicht, Infertilität unterschiedlicher Ursachen) zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Menstruationszyklus und zu unterschiedlichen Bedingungen (sexuelle Aktivität, sexuelle Abstinenz, Follikelstimulation) und unter Kontrolle anderer externer Faktoren wie Stress, Alkohol- und Nikotinkonsum. In früheren Studien konnten bereits eine Reihe von endokrinologischen Parametern (z.B.

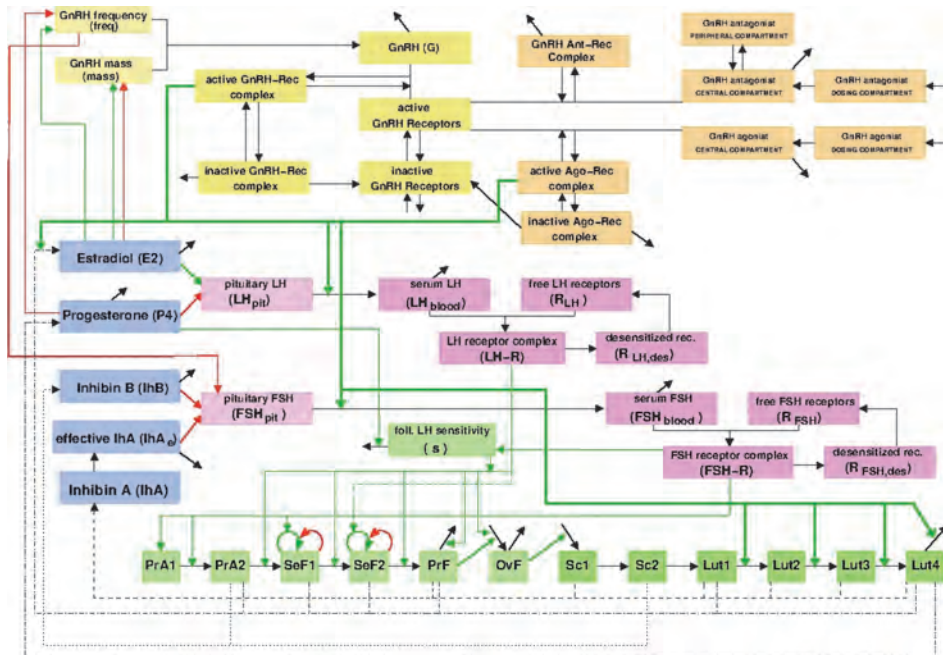


Abb. 3: Flussdiagramm zur Visualisierung der im mathematischen Modell enthaltenen endokrinologischen Parametern

Prolaktin, Oxytocin) identifiziert werden, die durch bestimmte Faktoren und Verhaltensweisen kurz- und langfristig beeinflusst werden [3-5]. Die klinischen Daten dienen sowohl der Entwicklung als auch der Validierung der mathematischen Modelle. Insbesondere die Frage der klinischen Einsetzbarkeit dieser Modelle in Form von Software-Anwendungen zur Optimierung reproduktionsmedizinischer Behandlungen soll am Ende des Entwicklungs- und Forschungsprojektes überprüft werden (Abb. 3).

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.), Zhang, Yuanyuan (PD Dr. med.), Reinbold, Victoria (Dr. med.); Kooperationspartner: Tronci, Enrico, University of Rome, Italy, Egli, Marcel & Ille, Fabian, Eidgenössische Technische Hochschule Zurich, Leeners, Brigitte, Clinic for Reproductive Endocrinology, University Hospital, Zurich, Switzerland, Röblitz, Susanne, Zuse Institute Berlin, Germany, Schippert, Cordula (Dr. med.) & Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: EU FP7

Weitere Forschungsprojekte

Neurobiologische Grundlagen von Pädophilie und sexuellen Missbrauchsverhalten gegen Kinder

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Beier, Klaus (Prof. Dr. Dr.) Walter, Martin (PD Dr. med.), Schiffer, Boris (Prof. Dr.), Ponseti, Jorge (PD Dr.), Walter, Henrik (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Präventionsprojekt zur Verhinderung sexuellen Kindesmissbrauchs im Dunkelfeld (Präventionsprojekt Dunkelfeld, PPD)

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. Dipl.-Psych.), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Präventionsnetzwerk mit 6 weiteren Standorten; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration; Volkswagen Stiftung

Neuronale und neurokognitive Dysfunktionen bei deviantem Sexualverhalten

■ Projektleitung: Schiffer, Boris (Dr. Dipl.-Psych.; Essen), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schiffer, Boris (Dr. Dipl.-Psych.), Rheinische Kliniken Essen; Förderung: DFG

Clostridium botulinum Typ A Neurotoxinkomplex zur Behandlung von Depressionen: Mechanismen und Prädiktoren von Response

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.), Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Hamburg; Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Asklepios Klinik Ochsenzoll, Hamburg; Förderung: Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Basel, Schweiz

Clostridium botulinum Typ A Neurotoxinkomplex zur emotionalen Stabilisierung bei emotional instabiler Persönlichkeitsstörung: Mechanismen und klinische Wirksamkeit

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.), Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Hamburg; Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Asklepios Klinik Ochsenzoll, Hamburg; Förderung: Asklepios Pro Research

Exzessives sexuelles Verhalten („Sexsucht“) und assoziierte psychische Faktoren und Persönlichkeitsakzentuierung bei Männern und Frauen

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. Dipl.-Psych.)

Phänotypisierung pädophiler/hebephiler Probanden des Präventionsprojekts „Dunkelfeld – Kein Täter werden“ mittels der Operationalisierten Psychodynamischen Diagnostik 2 (OPD-2)

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. Dipl.-Psych.), Jakob, Constanze (Dipl.-Psych.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

Die „Abused-Abuser-Theorie“: Mediiieren dysfunktionale Kognitionen den Zusammenhang zwischen erfahrenem Missbrauch und späterem sexuellen Übergriff?

■ Projektleitung: Horoz, Sara (B.Sc.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

Entwicklung einer psychometrischen Testbatterie zur Erfassung von Risikofaktoren und zur Unterstützung der Diagnostik im Rahmen des Präventionsprojektes Dunkelfeld "Kein Täter werden"

■ Projektleitung: Körner, Mandy (Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Dunkelfeld Netzwerk; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

Entwicklung einer psychometrischen Testbatterie zur Erfassung von Therapieprozessen und der Beurteilung des Therapieverlaufs im Rahmen des Präventionsprojektes Dunkelfeld "Kein Täter werden"

■ Projektleitung: Spenhoff, Miriam (M.Sc.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

Originalpublikationen

Agrawal D, Thorne JD, Viola FC, Timm L, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M. Electrophysiological responses to emotional prosody perception in cochlear implant users. *Neuroimage Clin* 2013;2:229-238

Hartmann U. Ist ihr Patient sexsüchtig? *Allgemeinarzt* 2013;35(17):54-59

Hartmann Uwe. Gibt es Sexsucht? *PiD* 2013;14(2):78-85

Leeners B, Krüger TH, Brody S, Schmidlin S, Naegeli E, Egli M. The quality of sexual experience in women correlates with post-orgasmic prolactin surges: results from an experimental prototype study. *J Sex Med* 2013;10(5):1313-1319

Nielsen J, Krüger TH, Hartmann U, Passie T, Fehr T, Zedler M. Synaesthesia and sexuality: the influence of synaesthetic perceptions on sexual experience. *Front Psychol* 2013;4:751

Rustamov N, Rodriguez-Raecke R, Timm L, Agrawal D, Dressler D, Schrader C, Tacik P, Wegner F, Dengler R, Wittfoth M, Kopp B. Absence of congruency sequence effects reveals neurocognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2013;51(14):2976-2987

Spenhoff M, Krüger TH, Hartmann U, Kobs J. Hypersexual Behavior in an Online Sample of Males: Associations with Personal Distress and Functional Impairment. *J Sex Med* 2013;10(12):2996-3005

Winter L, Wollmer MA, Laurens J, Straumann D, Krüger TH. Cox's Chair Revisited: Can Spinning Alter Mood States? *Front Psychiatry* 2013;4:132

Wollmer MA, Kollwe K, Krüger TH. Der Depression die Stirn bieten - Mit Botulinumtoxin. *Nervenheilkunde* 2013;32(12):929-932

Abstracts

2013 wurde 1 Abstract publiziert.

Promotionen

Bazrafshan, Sara (Dr. med.): Sexualität in der Paarbeziehung: welchen Einfluss nehmen Stresskommunikation und dyadisches Coping auf die partnerschaftliche Zufriedenheit bei Paaren mit konfliktreicher Sexualität?

Wuttig, Daniela (Dr. rer. biol. hum.): Sexuelle Appetenzstörung der Frau und Partnerschaftszufriedenheit in langjährigen Paarbeziehungen: eine empirische Untersuchung an 34 Paaren.

Wissenschaftspreise

Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Kollwe, Katja (PD Dr. med.), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.): Beste klinische Studie anlässlich des 4. Deutschen Botulinumtoxin-Kongresses in München: Der Depression die Stirn bieten – mit Botulinumtoxin.

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.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.

Wittfoth, Matthias (Dr. rer.nat. Dipl.-Psych.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

■ Direktor: Prof. Dr. Martina de Zwaan

Tel.: 0511/532-6570 • E-Mail: dezwaan.martina@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/psychosomatik.html

■ Keywords: Psychosomatik, Psychotherapie, Verhaltensmedizin, Essstörungen, Adipositas, stoff-ungebundene Süchte

Forschungsprofil

Zu den Forschungsschwerpunkten der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie zählen Essstörungen, Adipositas, Verhaltensmedizin und substanz-ungebundene Süchte. Im Bereich der Essstörungs- und Adipositasforschung ist die Klinik an mehreren vom BMBF geförderten multizentrischen Studien beteiligt. Die meisten Studien sind im „Forschungsverbund zur Psychotherapie der Essstörungen (EDNET)“ verortet. Die Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie war an einer bedeutsamen multizentrischen Studie zur ambulanten Therapie der Anorexia nervosa beteiligt, die 2013 abgeschlossen werden konnte (s. Forschungsprojekte). Eine weitere multizentrische Studie befasst sich mit der Binge-Eating-Störung, der in der Allgemeinbevölkerung häufigsten Essstörung, und vergleicht ambulante Internet-basierte angeleitete Selbsthilfe mit ambulanter Einzel-Psychotherapie (INTERBED). Die Projektleitung für diese Studie liegt bei der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH. Die Behandlungen und 6-Monats Katamnesen konnten inzwischen abgeschlossen werden. Gegenwärtig laufen noch die 18-Monats-Katamneseuntersuchungen. Weiterhin ist die Klinik Mitglied im Kompetenznetz Adipositas und führt hier mehrere vom BMBF geförderte Projekte durch. Dazu gehört seit mehreren Jahren das Deutsche Gewichtskontrollregister (DGKR). Dieses Register hat zum Ziel, über Verlaufserhebungen psychosoziale Faktoren für eine Gewichtsstabilisierung nach erfolgreicher Gewichtsreduktion zu identifizieren. Darauf aufbauend sollen wirksame Interventionen zum Gewichtserhalt entwickelt werden. 2013 ist die dritte longitudinale Erhebung erfolgt. Ein anderes Projekt untersucht, wie Exekutivfunktionen, körperliche Alltagsaktivität und das Ausmaß des Übergewichts interagieren und ob eine signifikante Gewichtsreduktion durch Adipositaschirurgie sowohl mit einer Erhöhung der körperlichen Aktivität, als auch mit einer Verbesserung der Exekutivfunktionen einhergeht (EXEF-KA). Des Weiteren wird an der Entwicklung eines spezifischen Fragebogens zur Lebensqualität von Patientinnen und Patienten vor und nach Adipositaschirurgie gearbeitet.

Im Bereich der Verhaltensmedizin wurden verschiedene multizentrische Projekte fortgeführt, welche die Wirksamkeit neuer Psychotherapieverfahren zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung sowie psychischer Komorbidität bei chronischen körperlichen Erkrankungen überprüft haben. Dazu gehört beispielsweise 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 wurden Studien begonnen, die den Einfluss frühkindlicher Erfahrungen auf das Immunsystem erforschen.

In den letzten 2 Jahren wurde ein neuer Forschungsbereich aufgebaut, der sich mit substanz-ungebundenen Süchten beschäftigt. Im Fokus stehen dabei vor allem pathologisches Kaufverhalten (Kaufsucht) und exzessives, suchtägliches Sporttreiben. Die laufenden Projekte haben zum Ziel, störungsspezifische Messinstrumente, Ätiologiemodelle und differentielle Behandlungskonzepte zu entwickeln.

Forschungsprojekte

Ambulante Psychotherapie bei Patientinnen mit Anorexia nervosa: eine Multicenter-Studie

Theoretischer Hintergrund:

Die Evidenz für die Therapie der Anorexia nervosa (AN) ist gering. Das liegt daran, dass es sich um ein relativ seltenes Störungsbild handelt mit einer hohen Neigung zur Chronifizierung und einer immer noch hohen standardisierten Mortalitätsrate. Patientinnen mit AN haben zumeist einen starken Widerstand gegen eine Behandlung und häufige medizinische Komplikationen führen dazu, dass Studien abgebrochen werden müssen oder aber das Studienprotokoll verletzt wird.

Internationale Leitlinien sehen die Psychotherapie bei AN als Behandlung der Wahl, wobei kein Psychotherapieverfahren überlegen zu sein scheint. Dies steht im Gegensatz zur Bulimia nervosa (BN) und Binge Eating Störung (BES), bei denen für die kognitive Verhaltenstherapie bei weitem die meiste Evidenz bei guter Effektivität vorliegt.

Insgesamt sind bisher sieben Studien, in denen ambulante Therapieverfahren bei erwachsenen Patientinnen mit AN evaluiert wurden, veröffentlicht worden. Fünf Studien fanden keinen signifikanten Therapieeffekt. Problematisch bei all diesen Studien ist, dass in der Regel keine standardisierten Therapie-Manuale vorgelegt wurden, die Zahl der Studienteilnehmer sehr gering war (zwischen 24 und 90) und die Dropout Raten sehr hoch lagen. Weitere methodische Schwächen in bisherigen Studien sind, dass verschiedene Therapieverfahren von denselben Therapeuten angeboten wurden, die Studien monozentrisch durchgeführt wurden oder eine adäquate Kontrollgruppe fehlte. Eine multizentrische Studie, in der immerhin 122 Patientinnen randomisiert einer kognitiv-behavioralen Therapie, Fluoxetin oder einer Kombinationstherapie zugewiesen wurden, konnte aufgrund der hohen Raten von Therapieversagern (17 %), die aus der Studie genommen werden mussten, und von frühzeitigen Abbrechern (46 %) nicht mehr adäquat ausgewertet werden.

Methode

Es handelt sich um die weltweit größte multizentrische Studie zur ambulanten Therapie der AN (ANTOP; The Lancet 2014, 383: pp 127-137; published online October 14, 2013). An 10 deutschen Psychosomatischen Universitätskliniken erhielten 242 erwachsene Patientinnen mit AN randomisiert über 10 Monate entweder eine fokale psychodynamische Therapie (FPT, n=80), eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT, n=80) oder eine optimierte konventionelle Behandlung mit hausärztlicher Betreuung und der Empfehlung, sich selbst einen ambulanten Therapieplatz zu suchen („treatment as usual“, TAU, n=82). Die Wahl von TAU als Kontrollbedingung war eine Herausforderung an das Design, da den TAU-Patientinnen die gesamte Breite des Gesundheitssystems der Bundesrepublik Deutschland mit stationären Therapieangeboten und im ambulanten Bereich eine Richtlinienpsychotherapie zur Verfügung standen. Beide Studien-Therapien wurden in einer Dosis von 40 ambulanten Einzelsitzungen zu je 50 min angeboten. Die 40 Einzelsitzungen setzen sich aus 2 Sitzungen pro Woche während der ersten beiden Monate, wöchentlichen Sitzungen während der nächsten 4 Monate und 14-tägigen Sitzungen während der letzten 4 Monate zusammen. Ein Familiengespräch fand in beiden Therapiearmen statt.

Zur Überprüfung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolgs wurden Katamneseuntersuchungen 3 und 12 Monate nach Therapieende durchgeführt.

Als Einschlusskriterien galten ein BMI zwischen 15 kg/m² und 18,5 kg/m² und ein Alter von zumindest 18 Jahren. Nahm der BMI während der ambulanten Behandlung auf einen Wert unter 14 kg/m² ab, war eine kurze, maximal 4-wöchige stationäre Aufnahme zur Gewichtszunahme möglich, ohne dass die Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Damit wurde auf die klinische Realität im ambulanten Setting Rücksicht genommen.

Hauptzielkriterium war die individuelle Veränderung im BMI, gemessen als Differenz zwischen Einschluss in die Studie und Ende der Behandlung bzw. 10 Monate nach Einschluss in die Studie für den TAU-Arm.

Die Studie wurde nach GCP Kriterien durchgeführt, die für Psychotherapiestudien angepasst werden mussten.

Ergebnisse

Die Patientinnen nahmen während der Therapie an Gewicht zu, wobei sich die 3 Gruppen nicht voneinander unterschieden. Bei den Patientinnen mit FPT lag der BMI im Schnitt $0,73 \text{ kg/m}^2$, in der KVT $0,93 \text{ kg/m}^2$ und in der TAU Gruppe $0,69 \text{ kg/m}^2$ höher als zu Beginn. Während der Katamnese kam es zu einer weiteren Gewichtszunahme in allen Gruppen (BMI $+1,64$; $+1,30$ bzw. $+1,22 \text{ kg/m}^2$)

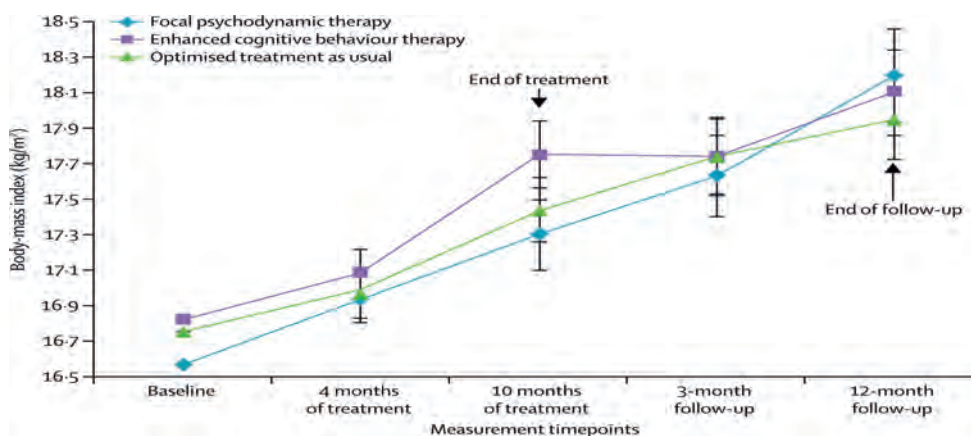


Abb. 1: Gewichtsverlauf während Therapiephase und Katamnese in den 3 Therapiegruppen (error bars show SE). The Lancet Volume 383, Issue 9912 2014 127 – 137 (Abdruckgenehmigung von Elsevier am 19.01.2014 erteilt)

Zusätzlich wurde ein globales Ergebnismaß definiert, das sich aus dem BMI und der Essstörungspsychopathologie zusammensetzt. Die damit ermittelten Remissionsraten waren zum Katamnesezeitpunkt in der TAU Gruppe am geringsten (13%) und in der FPT Gruppe am höchsten (35%).

Die Geschwindigkeit der Gewichtszunahme war in der KVT Gruppe am höchsten, vor allem für Patientinnen, deren BMI zu Beginn der Therapie unter $17,5 \text{ kg/m}^2$ lag.

Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Die Dropout Raten lagen mit 22% zu Therapieende und 30% zum 1-Jahres-Katamnesezeitpunkt in einem akzeptablen Bereich. In der FPT Gruppe beendeten 70% und in der KVT Gruppe 81% die Psychotherapie.

Die Patientinnen in der TAU Gruppe erhielten eine vergleichbare Dosis an ambulanter Psychotherapie (etwa 40 Sitzungen) wie die Patientinnen in den beiden Studien-Gruppen, sie erhielten jedoch häufiger stationäre Behandlung (41%) als Patientinnen in der FPT (23%) und KVT (35%) Gruppe.

Diskussion

Sowohl manualisierte Studien-Therapien als auch eine optimierte konventionelle Behandlung (TAU) haben in der ANTOP Studie zu einer relevanten Gewichtszunahme und Verbesserung der allgemeinen und essstörungsspezifischen Psychopathologie geführt, sowohl zu Therapieende als auch noch zusätzlich während des 1-jährigen Katamnesezeitraums. Es gab keine schweren Nebenwirkungen und die Therapieakzeptanz war hoch mit einer hohen Compliance.

Die meisten Patientinnen hatten jedoch immer noch Symptome einer AN und etwa 1/5 der Patientinnen erfüllten zum Katamnesezeitpunkt weiterhin die vollen Kriterien einer AN. Zudem erhielten viele Patientinnen neben der ambulanten auch stationäre Therapien. Die Ergebnisse sind für eine schwere und langdauernde Erkrankung wie die AN ermutigend, doch ist hier definitiv Raum für weitere Verbesserung.

■ Projektleitung: Die ANTOP Studie wurde im Rahmen des BMBF Forschungsverbundes zur Psychotherapie der Essstörungen (EDNET) durchgeführt; Sprecher: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen
Projektleitung ANTOP Studie: Zipfel, Stephan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen; Herzog, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Universitätsklinikum Heidelberg. Weitere Kooperationspartner: Universitäten Freiburg, TU München, Hamburg, Essen, Münster, Ulm, Bochum. Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Forschungsverbund zur Psychotherapie der Essstörungen (EDNET)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Universitäten Tübingen, Heidelberg, Freiburg, Erlangen-Nürnberg, Leipzig, Aachen, Dresden, Klinik Roseneck, Prien/Chiemsee; 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, MHH, Hilbert, Anja (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinik Leipzig; 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

Kompetenznetz Adipositas, Entwicklung eines Lebensqualitätsfragebogens für Patienten vor und nach Adipositaschirurgie

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Selle, Janine (M. Sc. Psych.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: BMBF

A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease (SPIRR-CAD)

■ Projektleitung: Herrmann-Lingen, Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen; Albus, Christian (PD Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinik Köln; de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Reichert, Cornelia (Dr. rer. nat.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Universitäten Heidelberg, Berlin und Freiburg, Universitätsmedizin Mainz, TU München und Dresden, Städtisches Klinikum Nürnberg; Förderung: DFG

Exekutivfunktionen und körperliche Aktivität bei Adipositas (EXEF-KA)

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), Bartsch, Merle (M. Sc. Psych.), Langenberg, Svenja, StrucMed Doktorandin, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr. ing.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik, MHH; Köhler, Hinrich (Dr. med.), Chirurgische Klinik, Herzogin-Elisabeth-Hospital Braunschweig; Förderung: BMBF

Entwicklung von Screening-geeigneten Fragebögen (HSRI, HaReF, MiBS) zur Therapieplanung

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.), Henniger, Stefan (Dr. med.), Jasper, Stefanie (Dr. rer. biol. hum.),

de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Sack, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, TU München; Schmid-Ott, Gerhard (Prof. Dr. med.), Abteilung Psychosomatik der Berolina Klinik, Löhne bei Bad Oeynhausen

Temperament und Exekutivfunktionen bei Personen mit pathologischem Kaufen

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), Voth, Eva, Selle, Janine (M. Sc. Psych.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Brand, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Duisburg-Essen

Die Praxis der ambulanten Bulimiebehandlung in Deutschland - Status quo und Desiderata via Expertenbefragung

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Zeeck, Almuth (Prof. Dr. med.), Hartmann, Armin (PD Dr. rer. nat.), Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg

Biographische psychosoziale Belastungen und Ressourcen bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Sjögren-Syndrom

■ Projektleitung: Jablonka, Alexandra (Dr. med.), Klinik für Rheumatologie und Immunologie, MHH; Stephan, Michael (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH

Biographische psychosoziale Belastungen und Ressourcen bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Skripuletz, Thomas (Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Stephan, Michael (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH

Originalpublikationen

Böhm D, Stock Gissendanner S, Bangemann K, Snitjer I, Werfel T, Weyergraf A, Schulz W, Jäger B, Schmid-Ott G. Perceived relationships between severity of psoriasis symptoms, gender, stigmatization and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(2):220-226

de Zwaan M, Schlaepfer TE. Not too much reason for excitement: deep brain stimulation for anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2013;21(6):509-511

Gröber-Gratz D, Widhalm K, de Zwaan M, Reinehr T, Bluher S, Schwab KO, Wiegand S, Holl RW. Body mass index or waist circumference: which is the better predictor for hypertension and dyslipidemia in overweight/obese children and adolescents? Association of cardiovascular risk related to body mass index or waist circumference. *Horm Res Paediatr* 2013;80(3):170-178

Hilbert A, Ried J, Zipfel S, de Zwaan M. Stigmatisierung bei Adipositas. *Adipositas* 2013;7(3):150-153

Jasper S, Oliver Rennekampff H, de Zwaan M. Psychische Komorbidität, Körperbildprobleme und psychotherapeutische Interventionen bei Brandopfern: ein Überblick. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2013;63(11):423-428

Kittner JM, Brokamp F, Jäger B, Wulff W, Schwandt B, Jasinski J, Wedemeyer H, Schmidt RE, Schattenberg JM, Galle PR, Schuchmann M. Disclosure behaviour and experienced reactions in

patients with HIV versus chronic viral hepatitis or diabetes mellitus in Germany. *AIDS Care* 2013;25(10):1259-1270

Kiunke W, Brandl C, Georgiadou E, Gruner-Labitzke K, Horbach T, Köhler H, de Zwaan M, Müller A. Performance in neurocognitive tasks in obese patients. Does somatic comorbidity matter? *Front Psychiatry* 2013;4:84

Kollei I, Rauh E, de Zwaan M, Martin A. Körperbildstörungen bei körperdysmorpher Störung und Essstörungen. *Z Klin Psychol Psychother* 2013;42(3):172-183

Konitzer M, Jäger B. Stellt Shapiros EMDR einen Paradigmenwechsel in der Psychotherapie dar? Versuch einer konzeptionellen Analyse. *Psyche* 2013;67(5):458-482

Mitchell JE, Crosby R, de Zwaan M, Engel S, Roerig J, Steffen K, Gordon KH, Karr T, Lavender J, Wonderlich S. Possible risk factors for increased suicide following bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(4):665-672

Müller A, Brandl C, Kiunke W, Georgiadou E, Horbach T, Köhler H, de Zwaan M. Food-independent tendency to disadvantageous decisions in obese individuals with regular binge eating. *Compr Psychiatry* 2014;55(1):64-70

Müller A, Smits D, Claes L, de Zwaan M. Faktorenstruktur der deutschsprachigen Version der BIS/BAS-Skalen in einer Bevölkerungsstichprobe. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(2):75-80

Müller A, Smits DJ, Claes L, Gefeller O, Hinz A, de Zwaan M. The German version of the Material Values Scale. *Psychosoc Med* 2013;10:Doc05

Schieber K, Kollai I, de Zwaan M, Müller A, Martin A. Personality traits as vulnerability factors in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res* 2013;210(1):242-246

Stephan M, Suhling H, Schade J, Wittlake M, Tasic T, Klemann C, Pabst R, Jurawitz MC, Raber KA, Hoymann HG, Braun A, Glaab T, Hoffmann T, Schmiedl A, von Hörsten S. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in an animal model of experimental asthma: a matter of dose, route, and time. *Physiol Rep* 2013;1(5):e00095

Weise C, Hesser H, Andersson G, Nyenhuis N, Zastrutski S, Kröner-Herwig B, Jäger B. The role of catastrophizing in recent onset tinnitus: Its nature and association with tinnitus distress and medical utilization. *Int J Audiol* 2013;52(3):177-188

Wu M, Giel KE, Skunde M, Schag K, Rudofsky G, de Zwaan M, Zipfel S, Herzog W, Friederich HC. Inhibitory control and decision making under risk in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Int J Eat Disord* 2013;46(7):721-728

Zipfel S, Wild B, Gross G, Friederich HC, Teufel M, Schellberg D, Giel KE, de Zwaan M, Dinkel A, Herpertz S, Burgmer M, Lowe B, Tagay S, von Wietersheim J, Zecek A, Schade-Brittinger C, Schauenburg H, Herzog W, on behalf of the ANTOP study group. Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383(9912):127-137

Übersichtsarbeiten

de Zwaan M. Methodische Aspekte kontrollierter Psychotherapiestudien. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen* 2013;107(3):236-241

Müller A, Mitchell JE, de Zwaan M. Compulsive buying. *Am J Addict* 2013;DOI: 10.1111/j.1521-0391.2013.12111.x

Müller A, Mitchell JE, Sondag C, de Zwaan M. Psychiatric aspects of bariatric surgery. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15(10):397-013-0397-9

Buchbeiträge, Monografien

de Zwaan M. Gewichtsstabilisierung nach konservativer und bariatrischer Therapie. In: Wirth A, Hauner H[Hrsg.]: *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*: mit 66 Tabellen. 4., voll. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 319-325

de Zwaan M, Herpertz-Dahlmann B. *Essstörungen (ICD-10F50)*. In: Voderholzer U, Hohagen F[Hrsg.]: *Therapie psychischer Erkrankungen*: mit Zugang zum Elsevier-Portal. 9. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2014. S. 291-302

de Zwaan M, Müller A. Chirurgische Adipositas therapie. In: Stein B, de Zwaan M[Hrsg.]: *Psychotherapie im Dialog: Essstörungen*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013. S. 50-53

de Zwaan M, Stein B. Editorial. In: Stein B, de Zwaan M[Hrsg.]: *Psychotherapie im Dialog: Essstörungen*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013. S. 14-15

Jäger B, Herpertz S. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Essstörungen. In: Stein B, de Zwaan M[Hrsg.]: *Psychotherapie im Dialog: Essstörungen*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013. S. 16-21

Abstracts

2013 wurden 20 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schwandt, Barbara (Dr. rer. biol. hum.): Komorbidität von Diabetes mellitus Typ 2 und Night Eating = Co-Morbidity between Type 2 Diabetes Mellitus and Night Eating.

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*; Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Essstörungen e.V.; Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin; Vorstandsmitglied der Deutschen Adipositasgesellschaft; Sprecherin der BMBF-geförderten Forschungsverbände zur Psychotherapieforschung.

Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.): Associate Editor von *Frontiers in Eating Behavior*; Editorial Board-Mitglied von *Journal of Behavioral Addictions*; Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift für Psychosomatik, Psychotherapie und medizinische Psychologie; Mitglied des wissenschaftlichen Arbeitskreises „Langeooger Psychotherapiewoche“ der Ärztekammer Niedersachsen; Leiterin der Arbeitsgruppe „Substanz-ungebundene Süchte/suchthähnliche Verhaltensexzesse“ des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin; Wissenschaftliche Beirätin der Deutsch-Russischen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und psychosoziale Gesundheit.

Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Leitung des Weiterbildungscurriculums „Psychosomatische Grundversorgung“ der Arbeitsgemeinschaft Integrative Medizin, Hannover; Initiator und Beiratsmitglied des Kompetenznetzwerks Essstörungen Hannover; Entsandtes Mitglied der Arbeitsgruppe „Psychosomatische Institutsambulanz“ gemäß der Neufassung des Entgeltgesetzes der Deutschen Krankenhausgesellschaft, Berlin.

Henniger, Stefan (Dr. med.): Vorstandsmitglied des Landesverbandes Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin.

Klinik für Augenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Carsten Framme

Tel.: 0511/532-3060 • E-Mail: Framme.Carsten@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/augenklinik.html

■ Keywords: mikroRNA, Glaskörper, Amotio, Vitrektomie, Hornhauttransplantation, Selektive Lasertherapie der Retina, Optische Kohärenztomographie (OCT), Laser, Makulaödem, intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM), Altersabhängige Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, retinaler Gefäßverschluss, Opticusneuritis, Konjunktivitis

Forschungsprofil

Klinischer Forschungsschwerpunkt an der Augenklinik ist die ophthalmologische Bildgebung insbesondere am Augenhintergrund, die es uns erlaubt, modernste Netzhauttherapien gezielt zu überwachen und seltene oder unklare Erkrankungen sicher zu diagnostizieren. Zu den modernen Therapien gehören die medikamentöse und operative Behandlung von Netzhaut- und Makulaerkrankungen, des Glaukoms (grüner Star), der Katarakt (grauer Star), und von Hornhauterkrankungen: Die nahtlose 23G/25G-Vitrektomie (Glaskörperausschneidung), die selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) und die Trabektom-OP bei Glaukomerkrankungen, im Bereich der Hornhaut neben der perforierenden Hornhautverpflanzung auch die Transplantation der Hornhautinnenschicht (DMEK), sowie bei Keratokonus-Erkrankung das Crosslinking.

Zu den Kooperationspartnern der Augenklinik an der MHH gehören u.a. das Institut für molekulare und translationale Therapiestrategien (IMTTS), das Laserzentrum und das Institut für Transfusionsmedizin. Gemeinsam forschen wir im Bereich der microRNA bei Traktionsamotio, wollen Schnitttechniken bei der Hornhautpräparation und Transplantation verbessern und die Modulation von Endothelzellen der Hornhaut anhand von mikroRNAs erforschen bei Erkrankungen, die zu einer Hornhautnarbe führen.

Einen weiteren Schwerpunkt bilden die klinischen Studien und die Etablierung eines Studienteams. Der wissenschaftliche Focus liegt dabei auf Therapiestudien bei Netzhauterkrankungen, die durch ein Makulaödem zu einer Sehverschlechterung führen. Dies sind vor allem die diabetische Retinopathie, retinale Gefäßverschlüsse und die altersabhängige Makuladegeneration. Das Studienspektrum umfasst multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien der Phasen II – IV. In Zusammenarbeit mit dem neu gegründeten Clinical Research Center (CRC) der MHH sollen auch insbesondere Phase I Studien realisiert werden, die Erkrankungen aus dem gesamten Spektrum der Augenheilkunde erforschen. Zu den klinischen Kooperationspartnern gehören die Neurologie sowie die Innere Medizin.

Forschungsprojekte

Entwicklung und Steuerung von magnetischen Minirobotern im menschlichen Auge

Als klinischer Kooperationspartner agieren wir in einem Projekt mit der ETH Zürich, bei dem es um die Steuerung von magnetischen Minirobotern im menschlichen Auge geht. Solche Roboter könnten prinzipiell als Medikamententräger dienen oder kleinere chirurgische Manipulationen an der Netzhaut durchführen oder einfach zu einer oftmals notwendigen Separation von Glaskörper und makulärer Netzhaut beitragen. Insbesondere auch eine Gefäßpunktion der kleinen Netzhautgefäße bei Thrombosen erscheint möglich.

Dabei können diese Roboter mittels einer kleinen 27G-Nadel in das geschlossene Auge injiziert und dann über 8 Magnete unter Kamerasteuerung in alle Richtungen manövriert werden. Die potentiellen Möglichkeiten dieser "freien" Steuerung konnten bereits im enukleierten Schweineauge und im Tierversuch evaluiert werden. Aktuell werden Biokompatibilitätsstudien durchgeführt und Roboter je nach Fragestellung verschiedene Designs verpasst. Das Steu-

erungssystem, der sogenannte "Octomag", wird für menschliche Anforderungen angepasst.

Eines der nächsten Ziele wird die Anwendbarkeit dieses Verfahrens bei entsprechenden Krankheitsmodellen sein. Unser Ziel wäre für die ein oder andere Indikationen der Ersatz einer invasiven Operation durch eben eine solche roboter-gestützte Intervention im Glaskörperraum des Auges.

■ Projektleitung: Nelson, Bradley (Prof.), Zürich, Framme, Carsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich; Förderung: Schweizer Nationalfond

Weitere Forschungsprojekte

Identifikation von microRNAs in der Glaskörperflüssigkeit im Rahmen einer Vitrektomie bei Patienten mit einer Amotio retinae bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie.

■ Projektleitung: Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.), Institut für molekulare und translationale Therapiestrategien (IMTTS), MHH, Volkmann, Ingo, IMTTS; Förderung: MHH

Modulation von Endothel, Stroma und Epithelzellen zur Wiederherstellung der Hornhauttransparenz.

■ Projektleitung: Bajor, Anna (Dr. med.), Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: Stiftung für Immuntherapie.

Selektive Lasertherapie der Retina (SRT) in Kooperation mit der ARTORG-Gruppe am Inselspital Bern (Schweiz) und dem Medizinischen Laserzentrum Lübeck

■ Projektleitung: Framme, Carsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kowall, J. (Prof.), Leiter der ARTORG-Gruppe, Inselspital Bern, Schweiz; Brinkmann, R. (Dr.), Medizinisches Laserzentrum Lübeck; Förderung: Jackstaedt-Stiftung Wuppertal

TREND-Studie: A 12-month, phase IIIb, randomized, visual acuity assessor-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of ranibizumab 0.5mg in treat and extend regimen compared to monthly regimen, in patients with neovascular age-related macular degeneration.

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Seidensticker, Florian (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Novartis Pharma GmbH; Förderung: Novartis Pharma GmbH

PRIDE-Studie: Multicenter randomized open-label three-arms controlled 12 months clinical proof of concept study to evaluate efficacy and safety of Ranibizumab alone or in combination with laser photocoagulation vs. laser photocoagulation alone in Proliferative Diabetic Retinopathy (PRIDE)

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Junker, Bernd (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Novartis Pharma GmbH; Förderung: Novartis Pharma GmbH

TONE-Studie: Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin (EPO). Prospektive, randomisierte, doppelt-verblindete Studie zur Evaluation Sicherheit und Wirksamkeit von intravitreal verabreichtem EPO bei Patienten mit Neuritis nervi optici

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lagrèze, Wolf (Prof. Dr. med.), Studienleitung (LKP), Neuroophthalmologie, Universitätsklinikum Freiburg; Diem, Ricarda (Prof. Dr. med.), Neurologie, Universität Heidelberg; Sühs, Kurt-Wolfram (Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: BMBF

ILUMINATE - Nicht-interventionelle Studie zur Wirksamkeit von ILUVIEN® (Fluocinolonacetamid 190µg, intravitreales Implantat im Applikator) bei Patienten mit chronischem diabetischem Makulaödem

■ Projektleitung: Seidensticker, Florian (Dr. med.), Pielen, Amelie (Dr. med.); Kooperationspartner: Alimera Science;

Förderung: Alimera Science (Wirtschaft)

ADVISE-Studie: Epidemiologische, prospektive, multizentrische offene Studie zur Beurteilung von Klinik und Inzidenz der Adenovirus-Konjunktivitis im Rahmen der Diagnose mit dem AdenoPlus™ Soforttest in einer Patientenpopulation mit akuter Konjunktivitis

■ Projektleitung: Seidensticker, Florian (Dr. med.), Pielen, Amelie (Dr. med.), Framme, Carsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nicox; Förderung: Nicox (Wirtschaft)

Laserschneiden auf der Netzhautoberfläche im Rahmen des Projekts „Innovative Katarakt-, Altersweitsichtigkeits- und Retinabehandlung mittels ultraschnellem Laser“.

■ Projektleitung: Brockmann, Dorothee (Dr. med.); Kooperationspartner: Ripken, Tammo, Laser Zentrum Hannover e.V. (LZH), Krüger, Alexander (Dr. rer.nat.) Biomedical Optics Department, Head of Image-Guided Laser Surgery Group; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Buehler A, Sitaras N, Favret S, Bucher F, Berger S, Pielen A, Joyal JS, Juan AM, Martin G, Schlunck G, Agostini HT, Klagsbrun M, Smith LE, Sapieha P, Stahl A. Semaphorin 3F forms an anti-angiogenic barrier in outer retina. *FEBS Lett* 2013;587(11):1650-1655

Bühler A, Berger S, Bengsch F, Martin G, Han H, Vierkotten S, Pielen A, Boehringer D, Schlunck G, Fauser S, Agostini HT, Reinheckel T, Stahl A. Cathepsin proteases promote angiogenic sprouting and laser-induced choroidal neovascularisation in mice. *Exp Eye Res* 2013;115:73-78

Framme C, Klotz S, Wolf-Schnurrbusch UE, Wiedemann P, Wolf S. Intraocular pressure changes following 20G pars-plana vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2012;90(8):744-749

Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5814-5818

Framme C, Wolf S. Retinal complications after damaging the vitreolenticular barrier. *Ophthalmologica* 2012;227(1):20-33

Framme C, Wolf-Schnurrbusch UE, Lobsiger H, Bayer S, Wolf S. Angepasstes und standardisiertes Patientenmanagement bei der Behandlung der neovaskulären AMD im ambulanten Bereich einer Universitäts-Augenklinik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229(8):812-821

Franz D, Mrosek M, Mrosek S, Helbig H, Framme C. Kosten- und Leistungsheterogenität bei penetrierenden Augenverletzungen und Amnionmembranaufnahmen unter DRG-Bedingungen: Analyse von Fallkonstellationen der G-DRG C01B der Universitätsaugenklinik Regensburg. *Ophthalmologie* 2012;109(1):59-67

Gundlach E, Junker B, Gross N, Hansen LL, Pielen A. Bilateral serous retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 2013;97(7):939-40, 949

Hufendiek K, Hufendiek K, Finkenzeller T, Helbig H, Framme C. Acute visual loss after preoperative embolization of an ethmoidal metastasis. *Int Ophthalmol* 2012;32(2):165-169

Lala C, Framme C, Wolf-Schnurrbusch UE, Wolf S. Three-year results of visual outcome with disease activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2013;91(6):526-530

Luschmann C, Tessmar J, Schoeberl S, Strauss O, Framme C, Luschmann K, Goepferich A. Developing an in situ nanosuspension: a novel approach towards the efficient administration of poorly soluble drugs at the anterior eye. *Eur J Pharm Sci* 2013;50(3-4):385-392

Menke MN, Salam A, Framme C, Wolf S. Long-term intraocular pressure changes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmologica* 2013;229(3):168-172

Ramke M, Lam E, Meyer M, Knipper A, Heim A. Porcine corneal cell culture models for studying epidemic keratoconjunctivitis. *Mol Vis* 2013;19:614-622

Ullrich F, Bergeles C, Pokki J, Ergeneman O, Erni S, Chatzipirpiridis G, Pane S, Framme C, Nelson BJ. Mobility experiments with microbots for minimally invasive intraocular surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(4):2853-2863

Übersichtsarbeiten

Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(10):e78538

Buchbeiträge, Monografien

Framme C. Diabetische Retinopathie. In: Reinhard T[Hrsg.]: *Handbuch Ophthalmologie 2013/2014: Ophthalmologie-Update 2013*. Wiesbaden: Med-Update GmbH, 2013. S. 15

Framme C. Myope Makuladegeneration und myope CNV. In: Maier M[Hrsg.]: *Diagnose und Therapie der pathologischen Myopie*. Bremen: UNI-MED Verl., 2013. S. 36-41

Framme C. Das diabetische Makulaödem. In: Framme C[Hrsg.]: *Das Makulaödem*. Bremen: UNI-MED Science, 2012. S. 25-42

Abstracts

2013 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Sander, Sebastian Wolfgang (Dr. med.): Normwerterhebung zur Vermessung der Achsenbrechkraft, der Zylinderachsenwinkel und

des dünnsten Punkts der Hornhaut mit dem ORBSCAN II- System.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pielen, Amelie (Dr. med.): Mitglied der AG klinische Studien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG).

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Lenarz

Tel.: 0511/532-6565 • E-Mail: lenarz.thomas@mh-hannover.de • www.mhh-hno.de

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 ausgezeichnet durch zahlreiche Forschungsverbünde. Die internationale Spitzenstellung wird widergespiegelt durch das Exzellenzcluster „Hearing4all“ (stv. Sprecher: Prof. Dr. T. Lenarz), das und den Sonderforschungsbereich 599 Biomedizintechnik (Sprecher: Prof. Dr. T. Lenarz). Zu den weiteren Forschungsprojekten zählen die Audiologie Initiative Niedersachsen und das 1b-Exzellenzcluster „Hearing and its disorders“ zusammen mit der Universität Oldenburg, die EU-Projekte PROHEARING und NeuEar, die BMBF Projekte RoboJig und GentleCI, die BMBF Verbundprojekte Bernstein Fokus Neurotechnologie und REMEDIS „Höhere Lebensqualität durch neuartige Mikroimplantate“, das EFRE Projekt HurDig und die DFG Projekte Cochlear-Implantation, Medizinische Nahfeldnavigation und Adaptierbare Hörimplantate. Forschungskonzeption und -leitung werden kollegial nach dem Duo-Konzept von Prof. Lenarz und Prof. Kral (W3-Forschungsprofessur) gestaltet.

Forschungsprojekte

Ultraflexible Cochlea Implantate mit Selbstkrümmung und biokompatiblen Carbon Nanotube Elektroden

In der Welt der Implantatforschung sind Cochlea Implantate die weitest entwickelten und mit großem klinischen Erfolg eingesetzten komplexen aktiven Systeme. Die kleinen Platinelektroden, die im Innenohr platziert werden reizen über die Distanz der Basiliarmembran hinweg die Neurone des Hörnerven, die beim gesunden Hörenden von den intakten Haarzellen erregt werden. Mit kurzen depolarisierenden Spannungsimpulsen werden an den Neuronen Aktionspotentiale ausgelöst, wie sie sonst von der Neurotransmitterausschüttung der Haarzellsynapsen über die Ionenkanäle der Ganglienzellen generiert werden. Die Auflösung verschiedener Frequenzen des Gehörten erledigt dabei die Tonotopie der Cochlea. Seit der ersten Implantation 1978 eines sehr einfachen Systems mit nur wenigen Frequenzkanälen wurden kontinuierlich Fortschritte mit immer mehr Kanälen und ausgefeilterer Umwandlung von Schallereignissen in Reizmuster erzielt. Dennoch blieb die maximale Anzahl benutzter Frequenzkanäle recht bald - je nach Systemanbieter - auf 16 bis 22 begrenzt. Dafür gibt es zweierlei wichtige Gründe. Zum einen versteift jeder weiterer Platindraht im Inneren des Elektrodenschafts das Implantat, was für dessen verletzungsfreie Insertion immer höhere Ansprüche an das Operationsgeschick des Arztes stellt. Zum andern, und dies scheint der Hauptgrund zu sein, liegen die Einzelelektroden gar nicht nahe genug an der zentralen Achse der Gehörgangsschnecke (Modiolus), welche die Ganglienzellen und den weiteren Nervenstrang aufnimmt. Nur ganz dicht vor den Neuronen ließen sich also Frequenzbereiche mit feinerer Auflösung übertragen.

Für einen Quantensprung in der Gehörwiederherstellung wünschte man sich also ein modioläres Anschmiegen der Elektrodenschafts Elektroden - denn dann könnte man über höhere Elektrodenzahlen diskutieren. Die Elektrodenplättchen und ihre Zuleitungen müßten überdies deutliche biegsamer sein als das Standardmetall Platin. Darüber hinaus sind freilich vielfältige Seitenaktivitäten nötig, um so einem Ansatz zur Tragfähigkeit zu verhelfen, wie die Aktivierung des Neuritenwachstums, die Reduktion der Bindegewebsverkapselung und vieles andere mehr, woran die MHH-HNO mit großem Einsatz und Erfolg forscht.

Die MHH-HNO Arbeitsgruppe BioMaterial Engineering im Exzellenzcluster Hearing 4 All Hannover-Oldenburg hat sich in dieses Spektrum eingegliedert und kümmert sich um das modioläre Anschmiegen sowie um Elektrodenmaterialien mit hoher Flexibilität und zwar auf der Ebene des Zusammenführens leistungsfähiger Ansätze hin zu ingenieurs- und verfahrenstechnischen Systemlösungen.

Die wissenschaftlichen Ansätze nehmen zum einen die bekannte Idee der Formgedächtnis-Legierungen auf, mit denen sich eine kontinuierliche Selbstkrümmung gerader Elektrodenschafts bei Kontakt mit warmem Operationsgewebe erzielen ließe. Eine weitaus biegsamere und geschmeidigere Lösung böten bimorph-Aktoren mit Hydrogelen, welche einen kleinen Teil der Perilymphe aufnehmen, dabei anschwellen und sich ebenfalls biegen. Allein, ein offenes Hydrogel würde aufschwimmen und möglicherweise nicht die geforderte lebenslange Stabilität voll erreichen.

CI Körper mit weichem modiolärem Anschmiegen

Neu ist die Lösung, das Hydrogel innerhalb des aus Silikon bestehenden CI-Elektrodenschafts anzuordnen und so ein Auflösen des Materials dauerhaft zu verhindern. Damit Quellung und letztlich auch die Selbstbiegung funktionieren, muss nun das Silikon permeabel für Wasser gemacht werden. Dies gelingt mit Poren, die bei der Overextrusion des Sillikongummis mit eingebaut werden. Auch muss der Hydrogelkanal, wie in Abbildung 1 gezeigt, sauber off-axis positioniert werden, um die Biegung zu erhalten.

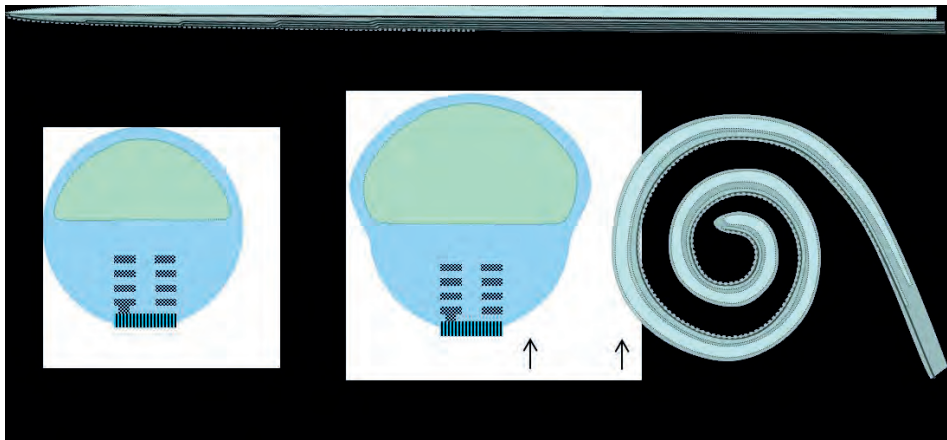


Abb. 1: Krümmung eines CI-Schafts mit quellendem Hydrogelaktor

Hierzu wurde eigens eine Co-Overextrusion-Anlage entwickelt, welche Elektroden und deren Zuleitungen in einer Form mit Silikon umspritzt und gleichzeitig einen Hydrogelkanal ausfüllt. Die Herausforderung war, dies für einen minimalen Schaftdurchmesser von 600 μm und einem Aspektverhältnis von über 50 zu realisieren. Abbildung 2 zeigt eine derartig co-overextrudierte Elektrode vor und nach der Benetzung mit Wasser.



Abb. 2: CI-Schaft mit CNT-Elektrode vor (oben) und 24h nach Einlegen in Perilymphe (unten)

Wie vorab simuliert, kringelt sich die Elektrode auf und erreicht binnen 24 Stunden eine so hohe Windungszahl, dass ein modioläres Anschmiegen in einer Cochlea unzweifelhaft erreicht würde.

Biokompatible; sichere Carbon Nanotube (CNT-) Elektroden

Der wissenschaftliche Ansatz zum Erreichen einer möglichst hohen Biegsamkeit eines Vielelektrodensystems nimmt die hohe Steifigkeit des Platins ins Visier. Bildet man sich einen Figure-of-Merit Index für in Frage kommende Materialien, so zeigt sich schnell, dass das duktile Gold sehr vielversprechend wäre und Carbon-Nanotubes - nähme man die Veröffentlichungen der Physik unkritisch zur Grundlage der Berechnung - geradezu traumhaft wären. Leider ist nun reines Gold als Elektrodenmaterial ohne weitere Beschichtung wenig für die elektrische Stimulation geeignet und CNTs im ingenieurtechnischen Einsatz elektrisch zu wenig leitfähig. Andererseits erreichen CNTs als Elektroden für neuronale Zellen bis zu zwanzigmal bessere frequenzabhängige Widerstände (Impedanzen) als klassische Referenzelektroden.

Möglicherweise bieten sich in der Kombination Gold - CNT für Cochlea Implantate gute Verbesserungschancen. Nachdem die Diskussion um die Biokompatibilität von CNTs noch nicht endgültig abgeschlossen ist, kann eine

flauschige, „fluffy“ CNT Elektrode (Prinzipbild 3), wie von anderen Gruppen für Kurzzeitexperimente benutzt, nicht eingesetzt werden, da die CNTs über längere Zeiten im Innenohr davonschwimmen und möglicherweise Lunge oder Nieren erreichen, welche nachweislich mit Entzündungsreaktionen auf CNTs reagieren.

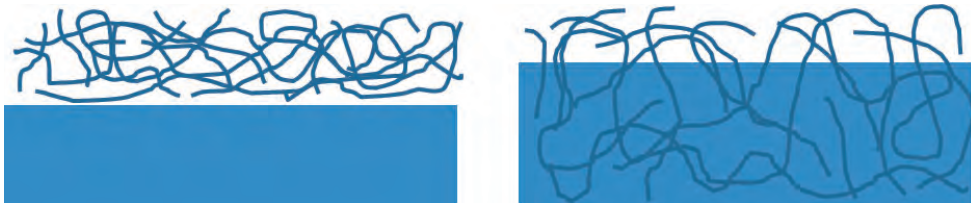


Abb. 3: Carbon Nanotubes eignen sich für Nervenschnittstellen. Die einfache „fluffy (flauschige)“ Konfiguration ist wenig biokompatibel (links), die Verankerung in Silikon (rechts) bietet Verbesserungspotential.

Das Konzept der Arbeitsgruppe bleibt demgegenüber auf der sicheren Seite. CNTs werden in Silikon in hoher Konzentration dispergiert, so dass sich trotz des isolierenden Gummis leitfähige Pfade ausbilden (Perkolation). Zusätzlich wird an der Oberfläche das Silikon zurückgeätzt, wodurch ein leicht flauschiger CNT-Rasen wiederhergestellt wird, die CNT aber fest im Silikon verankert bleiben.

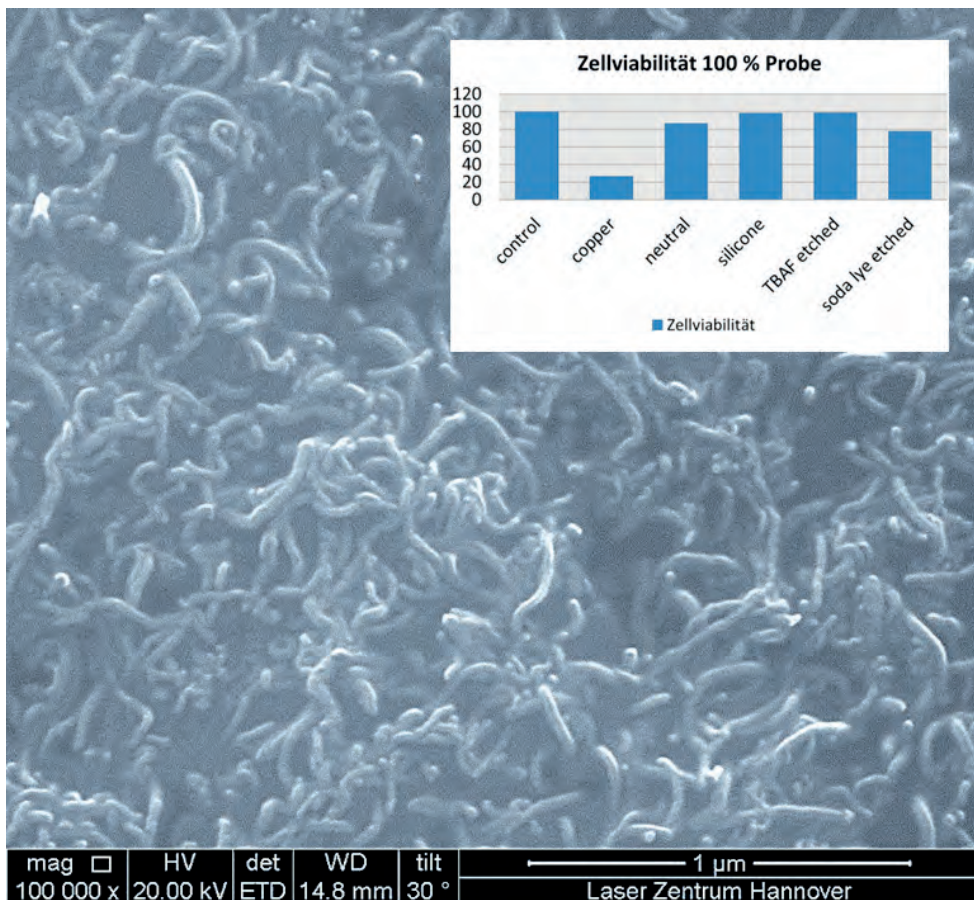


Abb. 4: Die Elektrodenoberfläche mit verankerten CNT zeigen im WST-Test eine sehr gute Biokompatibilität.

Bild 4 zeigt das erreichte Ergebnis in einer elektronenmikroskopischen ESEM-Aufnahme, die mit Unterstützung des Laserzentrums Hannover gemacht wurde. Die Biokompatibilität dieser Elektrodenoberflächen hingegen ist mit dem WST-Test und an Fibroblasten bereits weitgehend nachgewiesen (Bild 5) und übertrifft die Ergebnisse mit fluffy Elektroden deutlich. Die erreichten Impedanzen stehen aber hinter den korrespondierenden Vergleichswerten zurück.



Abb. 5: Insertionstest eines selbstbiegenden CNT-Implantatmusters in ein Felsenbein.

Diskussion und Translation

Diese ersten Ergebnisse mit sicheren CNT-Elektroden machen klar, dass der Biokompatibilitätsvorteil mit Einbußen an anderer Stelle erkauft werden muss. Auch sind diese Untersuchungen mit dem WST-Test längst nicht abgeschlossen, sondern werden gegenwärtig mit Spiralganglienzellkulturen fortgesetzt, ehe in-vivo Studien geplant werden dürfen. Benötigt werden weiterhin leistungsfähige Modelle, anhand derer sich die life long Biokompatibilität der neuen Elektroden zuverlässig vorhersagen lassen könnte.

Die nachgewiesene, einfache Selbstkrümmung von Elektrodenschäften löste spontan die Diskussion aus, wie sich solche Elektroden bei Explantation verhalten würden und ob das Quellen des Elektrodenumfangs nicht möglicherweise die Basiliarmembran schädigen könnte. Letzteres scheint rechnerisch auch kurz auf, da der Binnendruck, der zur Biegung des Elektrodenschafts führt in der Tat bei ca. 500 mbar liegt und die Basiliarmembran nur ca. 150 mbar aushält. Da der resultierende Ansmiegedruck aber unter dieser Grenze bleibt und im Falle einer Defektbildung in der Silikonhülle der Binnendruck sofort abgebaut würde, erscheint das Wirkprinzip durchaus für die Translation in ein Medizinprodukt machbar. Bezüglich des Explantationsverhaltens bleibt tatsächlich die Gefährdung der ersten basalen Biegung in der Cochlea durch ein zurückgezogenes Implantat. Dies trifft aber auch auf konventionelle CI-Schäfte zu.

Generell sind die ersten, auf reinen CNT-Silikonkompositen basierenden CI-Elektroden mit Selbstkrümmung noch zu weich, wie die ersten Insertionstests in humane Felsenbeinpräparate zeigen (Bild 5). Die CI-Schäfte neigen zum buckling und bräuchten wohl mikrochirurgische Einführhilfen. Diese wie auch die oben genannten side actions sind aber in der MHH-HNO bereits Gegenstand parallel laufender Forschung.

■ Projektleitung: Projekt „Flexible, selbstbiegende Elektrodenschäfte für Cochlea Implantate“ A 2.5 im Exzellenzcluster H4A Hannover-Oldenburg (T.Doll, J. Stieghorst, K. Tegtmeier, P. Aliuos, P. Behrens, L. Rissing, A. Warnecke, O. Majdani und T. Lenarz); Förderung: Exzellenzcluster H4A

Weitere Forschungsprojekte

Optimised Electrode Neural Interfaces

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Reuter, G. (Prof. 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.), Linke, I.; Kooperationspartner: Laserzentrum

Hannover, Cochlear Technology Centre; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt T2, Fa. 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.), Schulze, J.; Kooperationspartner: Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.), Universität Rostock, Saiti, L. (Dr.), Laserzentrum Hannover; Förderung: Nachfolgeförderung des Landes zum 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., Hügl, S., 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.), Prielozny, L., Lenarz, T. (Prof. Dr.), Paasche, G. (Dr.); Kooperationspartner: Neben, N., Risi, F., Cochlear GmbH; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Evaluation eines neu entwickelten Elektrodenträgers mit variablem Kontaktabstand

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. 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: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Physikalische Funktionalisierung von Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Paasche, G. (Dr.), Aliuos, P. (Dr.); 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.), Paasche, G. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Warnecke, A. (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. (Prof. Dr.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Schüßler, M.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH; Förderung: Fa. Cochlear

Biofunktionalisierung des Elektrodenträgers für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Kaiser, O., Wissel, K. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.); 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. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear

Histologische Untersuchung der Cochlea nach chronischer Implantation mikrostrukturierter Cochlea-Implantate

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Scheper, V. (Dr.), Bodurova, I.; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt T1, Cochlear Ltd.

Nanostrukturierte Elektroden zur elektrischen Charakterisierung sowie zur Manipulation von Zellen

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Scheper, V. (Dr.), Anacker, A.; Kooperationspartner: Pliquet, 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.; Kooperationspartner: Pliquet, 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 Elektrosinning

■ 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

Fleximplants - Ultra Flexible CNT-based Electrodes

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.), Stieghorst, J., Tegtmeier, K., Lammers, O., Golly, F., Aliuos, P. (Dr.); Kooperationspartner: HZH GmbH, LK St. Pölten, ACMT Wr. Neustadt; Förderung: NFB, LSC10-033 (Niederösterreich)

Electromechanical Stimulation of the cochlea (EMS)

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH, Wurz, M.C. (Dr.), LUH, Wallaschek, J. (Prof. Dr.), LUH, Neubauer, M. (Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4All

Improvement of electrode-nerve interaction

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.), Aliuos, P. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Würfel, W. (Dr.); Kooperationspartner: Behrens, P. (Prof. Dr.), LUH, Zeilinger, C. (PD Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4All

Development of carbon nanotubes-based CI electrodes for higher electrode contact numbers as well as decreased stiffness of electrode carriers

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Stieghorst, J., Tegtmeier, K., Lammers, O., Golly, F., Aliuos, P. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

Modiolar Clinging Electrode Shaft

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.), Stieghorst, J.; Förderung: DFG, Hearing4All and NFB, LSC10-033 (Niederösterreich)

Development of a biohybrid electrode with regenerative potential and for a local drug delivery in the inner ear

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Kranz, K. (Dr.), Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Ehlert, N. (Dr.), LUH, Burblies, N., LUH, Kreisköther, K.D., LUH, Werner, D., LUH, Nolte, K., LUH, Heemeier, T., LUH, Wendt, N., LUH, Schwarz, H.-C., LUH; Förderung: DFG, Hearing4All

Development of a robust sensor system for the measurement of the inner ear pressure, Selection of a piezo-electric actuator concept for the stimulation of the cochlea

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.), Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH; Kooperationspartner: Wurz, M.C. (Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4All

Improved biointegration of electrode surfaces

■ Projektleitung: Behrens, P. (Prof. Dr.), LUH, Warnecke, A. (Dr.), Kranz, K. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

Auditory Nerve Implant (ANI) Project

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Pietsch, M. (Dr.), Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: Fa. 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., Scheper, V. (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.), Salamat, B., Rode, T., Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2, Fa. 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., Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: BMBF, Bernstein Fokus Neurotechnologie, Neurobionische Kontrollsysteme, Projekt 1C

Hörrehabilitation mit Hirnstamm Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Gärtner L., Rost, U.

Innenohrmikrowandler zur Anregung der Perilymphe bei Schwerhörigkeit

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Rissing, L. (Prof. Dr.), Institut für Mikroproduktionstechnik, Leibniz Universität Hannover, Reuter, G. (Prof. Dr.), Steffens, M. (Dr.); Förderung: DFG, Einzelantrag

Postoperativ adaptierbare Hörimplantate für die Mittelohrchirurgie

■ Projektleitung: Lüdt, T. (Prof. Dr.), Institut für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik, TU München, Lenarz, T. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.), Gumprecht, J.; Förderung: DFG, Einzelantrag

Klinische Studie mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Salcher, R. (Dr.), Kludt, E. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Optische Stimulation

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Ertmer, W. (Prof. Dr.), Institut für Quantenoptik, Leibniz Universität Hannover, 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

Cortical evoked potentials in individuals with central auditory implants

■ Projektleitung: Sandmann, P. (Prof. Dr.), Büchner, A. (Prof. Dr.), Dengler, R. (Prof. Dr.), Finke, M. (Dr.), Kral, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4All

Assessing and predicting the individual outcome for Cochlea Implants, Middle Ear implants & Bone Conduction Instruments

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.), Haumann, S. (Dr.), Busch, S. (Dr.), Würfel, W. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

Drug Delivery - Wirkung von BDNF in Kombination mit chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd, Sydney

Neuroprotektion bei Schalltrauma induziertem Hörverlust

■ Projektleitung: Voigt, H. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Hütten, M.; Förderung: Merz

Neurotrophic Cochlear Implant for Severe Hearing Loss

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.), Konerding, W. (Dr.), Voigt H. (Dr.), Hoffmeister, M., Kristof, A.; Förderung: EU-Projekt NeuEar

Entwicklung einer Biohybrid-Elektrode zum lokalen Drug-Delivery

■ Projektleitung: Hoffmann, A. (Prof. Dr.), Warnecke, A. (Dr.), Chichkov, B. (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover e.V., Gros, G. (PD Dr.), HZI, Braunschweig, Schäck, L.; Förderung: DFG, SFB 599, Pauschale Mittel

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

Etablierung einer dissoziierten Colliculus inferior Kultur

■ Projektleitung: Kaiser, O., Warnecke, A. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 599, TP D2

Cannabinoide zur Therapie von Innenohrschäden

■ Projektleitung: Wissel, K. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.)

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, MHH

Etablierung einer Zelllinie als Ersatzkultur für primäre auditorische Neurone

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.), Schwieger, J.; Förderung: DFG, SFB 599, TP D2, NeuEar

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien für Auditory Midbrain Implantate

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien mit erhöhter Frequenzauflösung bei Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics, Valencia, Los Angeles

Entwicklung und Evaluation erweiterter Algorithmen für die Sprachverarbeitungsstrategie MP3000

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Kludt, E. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd. Sydney

Individualisierung des elektrischen Dynamikbereichs bei Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Geissler, G.; Förderung: Fa. Advanced Bionics, European Research Center, Hannover, DFG Hearing4All Exzellenzcluster

Entwicklung neuer Sprachverarbeitungsstrategien und Anpassmethoden für resthörige Patienten mit einem Hybrid-L Cochlea-Implantat System

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Schübler, M., Schmidt, H.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung von Übertragungsmöglichkeiten niederfrequenter Audiosignale bei Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. 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. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics, European Research Center, Hannover, Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

A novel micronutrient-based strategy to prevent hearing impairments: test and road to market for age-related hearing loss and preservation of residual hearing (PROHEARING)

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Büchner, A. (Prof. Dr.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Leifholz, M., Bolesta, M., Sängler, P., Dragicevic, O., Prenzler, N. (Dr.), Lahr, A., Rottmann, T.; Kooperationspartner: von der Leyen, H. (Prof. Dr.), HCTC, Gomez, J., (Prof. Dr.), Universität LaMancha; Förderung: EU

Entwicklung eines Remote-Fitting Konzepts mit zugehöriger Software für die Fernanpassung von Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Auric, Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Cochlea-Implantation bei einseitiger Taubheit

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics

HEARD -Development of an Intra European Auditory Speech Perception standard for hearing impaired subjects with conventional/digital hearing instruments, hybrid devices or cochlear implants

■ Projektleitung: Coninx, F. (Prof. Dr.), University of Cologne, Faculty of Human Sciences, Department of Special Education and Rehabilitation, Illg, A. (Dr.), Deutsches Hörzentrum Hannover; Förderung: Marie Curie Actions -Intra-European Fellowships (IEF)

CI und Epilepsie (klinische Studie)

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Münzel, F. (Dr.); Kooperationspartner: Lohmann, E. (Dr.), Epilepsiezentrum Hamburg

Hörbahnreifung bei CI Kinder / eCAP via CI (klinische Studie)

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Haumann, S. (Dr.), Münzel, F. (Dr.), Weber, J.; Kooperationspartner: CI Firmen

Individual determination of an optimal temporal masking parameter in a novel CI speech coding strategy: TPACE

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Kludt, E. (Dr.), Nogueira, W. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

Cortical plasticity after sensory deprivation and cochlear implantation

■ Projektleitung: Sandmann, P. (Prof. Dr.), Dengler, R. (Prof. Dr.), Büchner, A. (Prof. Dr.), Finke, M. (Dr.), Kral, A. (Prof. Dr.), Wittfoth-Schardt, D.M. (Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg, Bendixen, A. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4All

Neurophysiological CI evaluation and cognitive influences on CI performance measured by novelty detection

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Finke, M. (Dr.), Sandmann, P. (Prof. Dr.) Kopp, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

Application of an fNIRS-based evaluation of the activity in the auditory cortex after cochlear implantation in infants

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Höfer, M. (Dr.), Haumann, S. (Dr.), Sandmann, P. (Prof. Dr.), Finke, M. (Dr.), Münzel, F. (Dr.) Dengler, R. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

Neurophysiological CI evaluation by auditory deviant detection

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Finke, M. (Dr.), Sandmann, P. (Prof. Dr.) Kopp, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

Individual Model of a Cochlear Implant "IndiMoCI"

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.), Büchner, A. (Prof. Dr.), Würfel, W. (Dr.), Penninger, R., Farres, M.; Förderung: DFG, Hearing4All

Individualized Speech Intelligibility Model for CI users/ CI user model release

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.), Büchner, A. (Prof. Dr.), Jürgens, T. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4All

Music signal processing for cochlear implants (MuSIProCI)

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.), Penninger, R.; Förderung: DFG, Hearing4All

Cochlea-Implantation: Evaluation der Dissolution der Platin-Elektroden und Entwicklung stabiler Elektrodenparameter für die neurale Stimulation

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Durisin, M. (Dr.), Bach, F.-W. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

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.), Prenzler, N.K. (Dr.), Duda, F., Hesse, D.;

Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Institut für Zellbiologie und Elektronenmikroskopie, MHH, Abraham H.-G. (Dr.), HZI; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D1

Alternative Ankopplungsmethoden der Vibrant Soundbridge am Round Window

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.), Salcher, R. (Dr.); Kooperationspartner: Eiber, A. (Dr.), Universität Stuttgart; Förderung: Fa. MED-EL, Innsbruck

Klinische Studie mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Salcher, R. (Dr.), Kludt, E. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung der neuen objektiven intraoperativen Messmethoden mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Salcher, R. (Dr.), Schuon, R. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Audiologische Evaluierungsstudie des knochenverankerten Hörsystems Ponto (Oticon) in Patienten mit Mittelohrschwerhörigkeit

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.), Giere, T., Busch S.; Förderung: Fa. Oticon Medical, Amstelveen, Niederlande

Intra-operative monitoring methods for optimization and fitting of middle ear implants

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Kludt, E. (Dr.), Lilli, G. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

Gacyclidine als alternative Tinnitus-Therapie

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Voigt, H. (Dr.); Förderung: LOM, Fa. Neurosystec, Valencia, Los Angeles

Tinnitus-Therapie mittels akustischer Modulation zentraler neuronaler Netzwerke

■ Projektleitung: Tass, P. (Prof. Dr.), Forschungszentrum Jülich, Lenarz, T. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Freund, H.J. (Prof. Dr.), INI Hannover; Förderung: LOM, Forschungszentrum Jülich

Hurdig: Netzwerk für multilinguale Hör- und Sprachverständlichkeits-Diagnostik

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Universität Oldenburg, Wardenga, N., Haumann, S. (Dr.), Illg, A. (Dr.), Giere, T.; Kooperationspartner: Universität Oldenburg, Jade Hochschule, 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. (Prof. Dr.), Reuter, T.; Förderung: EU, FP7

Improved inner ear diagnostics - non-invasive spectroscopy and invasive perilymph analysis

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Morgner, U. (Prof. Dr.), LUH, Durisin, M. (Dr.), Höhl, M. (Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.), Lilli, G. (Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Schmitt, H. (Dr.); Kooperationspartner: Wollweber, M. (Dr.), LUH, Höhl, M., LUH; Förderung: DFG, Hearing4All

Theragnostic inner ear probe

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.), Büchner, A. (Prof. Dr.), Busch, S. (Dr.), Haumann, S. (Dr.), Kral, A. (Prof. Dr.), Lilli, G. (Dr.), Majdani, O. (PD Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Morgner, U. (Prof. Dr.), LUH, Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH, Wallaschek, J. (Prof. Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4All

Analysis of the Integrative Properties of Auditory Cortex Activation in Normal Hearing and Deaf Animals. A Correlation and Coherence analysis of local field potential and multiunit data

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.), Blume, H. (Prof. Dr.), LUH, Payá-Vayá, G. (Prof. Dr.), LUH, Hubka, P. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4All

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; Förderung: Vanderbilt University

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.), Lexow, J., Mohebbi, S.; Kooperationspartner: Reitmeier, E. (Prof. Dr.), IMR, Uni Hannover, Heimann, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

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.), Durisin, M. (Dr.); 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.), Ullrich, F, Pohl, R., Schuon, R. (DR); Kooperationspartner: Behrend, D. (Prof. Dr.), IBMT Universität Rostock, Pau, H.W. (Prof. Dr.), HNO Universität Rostock; Förderung: BMBF, Remedis, Teilprojekt C3

Histologische Untersuchung des Bindegewebes nach CI-Reimplantation

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Kooperationspartner: Hartmann, Ch. (Prof. Dr.) MHH, Neuropathologie

Functional characterisation of the central hearing system by emission tomography

■ Projektleitung: Berding, G. (Prof. Dr); Förderung: DFG, Hearing4All

Behavioural and electrophysiological investigations on electrical/optogenetic stimulation in the auditory midbrain

■ Projektleitung: Kurt, S. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Kral, A. (Prof. Dr.), Krauss, J. (Prof. Dr.), Schwabe, K. (Prof. Dr.), Pietsch M. (Dr.); Kooperationspartner: Hildebrandt, J. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4All

Optoacoustic, optical stimulation: Excitation pattern in inferior colliculus and interaction with electrical stimulation

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.), Ertmer, W. (Prof. Dr.), LUH, Lenarz, T. (Prof. Dr.), Sato, M. (Dr.), Baumhoff, P., Balster, S. (Dr.), Schuon, R. (Dr.); Kooperationspartner: Schultz, M. (Dr.), LZH, Kallweit N., LZH, Ripken, T. (Dr.), LZH, Krüger, A. (Dr.), LZH; Förderung: DFG, Hearing4All

Virtual Dual Energy X-Ray Inspection

■ Projektleitung: T. Doll (Prof. Dr.), Stieghorst, J., Tegtmeier, K.; Förderung: Wipotec GmbH

Originalpublikationen

- Adams D, Ajimsha KM, Barbera MT, Gazibegovic D, Gisbert J, Gomez J, Raveh E, Rocca C, Romanet P, Seebens Y, Zarowski A. Multicentre evaluation of music perception in adult users of Advanced Bionics cochlear implants. *Cochlear Implants Int* 2014;15(1):20-26
- Aliuos P, Sen A, Reich U, Dempwolf W, Warnecke A, Hadler C, Lenarz T, Menzel H, Reuter G. Inhibition of fibroblast adhesion by covalently immobilized protein repellent polymer coatings studied by single cell force spectroscopy. *J Biomed Mater Res A* 2014;102(1):117-127
- Alzhrani FA, Stolle SRO, Lenarz T. Desmoid-Tumor des Nasopharynx. *Laryngo- Rhino- Otol* 2013;92(12):828-829
- Balster S, Wenzel GI, Warnecke A, Steffens M, Rettenmaier A, Zhang K, Lenarz T, Reuter G. Optical cochlear implant: evaluation of insertion forces of optical fibres in a cochlear model and of traumata in human temporal bones. *Biomed Tech (Berl)* 2014;59(1):19-28
- Behrens P, Ehlert N, Müller PP, Stieve M, Lenarz T. Nanoporous Silica Films as Novel Biomaterial: Applications in the Middle Ear. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4050
- Brendel M, Frohne-Buechner C, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T, Buechner A. Everyday listening questionnaire: Correlation between subjective hearing and objective performance. *Cochlear Implants Int* 2014;15(1):13-19
- Brendel M, Rottmann T, Lenarz T, Buechner A. Performance of the Harmony(TM) behind-the-ear processor with the first generation of Advanced Bionics(TM) implant systems. *Cochlear Implants Int* 2013;14(1):36-44
- Burke WF, Lenarz T, Maier H. Hereditäre Schwerhörigkeit: Teil 1: Überblick und praktische Hinweise zur Diagnostik. *HNO* 2013;61(4):353-363
- Busch S, Kruck S, Spickers D, Leuwer R, Hoth S, Praetorius M, Plinkert PK, Mojallal H, Schwab B, Maier H, Lenarz T. First clinical experiences with a direct acoustic cochlear stimulator in comparison to preoperative fitted conventional hearing aids. *Otol Neurotol* 2013;34(9):1711-1718
- Calixto R, Salamat B, Rode T, Hartmann T, Volckaerts B, Ruther P, Lenarz T, Lim HH. Investigation of a new electrode array technology for a central auditory prosthesis. *PLoS One* 2013;8(12):e82148
- Creutzburg T, Rissing L, Lenarz T, Reuter G. Design and fabrication of a microactuator for a hearing aid. *Int J Appl Electromagn Mech* 2012;39(1-4):471-477
- Doll T, Velasco-Velez JJ, Rosenthal D, Avila J, Fuenzalida V. Direct observation of the electroadsorptive effect on ultrathin films for microsensor and catalytic-surface control. *Chemphyschem* 2013;14(11):2505-2510
- Durisin M, Weber C, Seitz J, Bach FW, Kietzmann M, Schumacher S, Lenarz T. The Biodegradable Magnesium Stent as an Alternative Treatment in Cases of Chronic Ventilation Disorders of the Paranasal Sinuses. *Biomed Tech (Berl)* 2013;
- Ehlert N, Mueller PP, Stieve M, Lenarz T, Behrens P. Mesoporous silica films as a novel biomaterial: applications in the middle ear. *Chem Soc Rev* 2013;42(9):3847-3861
- Fadeeva E, Linke I, Lenarz T, Chichkov B, Paasche G. Surface Patterning Of Cochlear Implant Electrode Arrays. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4048
- Giesemann AM, Raab P, Lyutenski S, Dettmer S, Bultmann E, Fromke C, Lenarz T, Lanfermann H, Goetz F. Improved imaging of Cochlear nerve hypoplasia using a 3-tesla variable flip-angle turbo spin-echo sequence and a 7-cm surface coil. *Laryngoscope* 2014;124(3):751-754
- Giourgas A, Gärtner L, Lenarz T. Zweitversorgung mit Cochlea-Implantat im Erwachsenenalter bei extremer Asymmetrie der Hörerfahrung. *Laryngo-Rhino-Otol* 2013;92(11):756-758
- Hartmann Carolin, Müller Carsten, Weißbrodt Hartmut, Suerbaum Sebastian, Tintelnot Kathrin, Stolle Stefan, Hansen Gesine, Sedlacek Ludwig. Successful prevention of scedosporiosis after lung transplantation in a cystic fibrosis patient by combined local and systemic triazole therapy. *Medical Mycology Case Reports* 2013;2:116-118
- Heiser C, Zimmermann I, Sommer JU, Hormann K, Herr RM, Stuck BA. Pharyngeal chemosensitivity in patients with obstructive sleep apnea and healthy subjects. *Chem Senses* 2013;38(7):595-603
- Hesse D, Ehlert N, Lühnop T, Smoczek A, Glage S, Behrens P, Müller PP, Esser KH, Lenarz T, Stieve M, Bleich A, Prenzler NK. Nanoporous silica coatings as a drug delivery system for ciprofloxacin: outcome of variable release rates in the infected middle ear of rabbits. *Otol Neurotol* 2013;34(6):1138-1145
- Hütten M, Erhacht F, Zimmermann H, Reich U, Esser KH, Lenarz T, Scheper V. UHV-Alginate as Matrix for Neurotrophic Factor Producing Cells-A Novel Biomaterial for Cochlear Implant Optimization to Preserve Inner Ear Neurons From Degeneration. *Otol Neurotol* 2013;34(6):1127-1133
- Illg A, Giourgas A, Kral A, Büchner A, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Speech comprehension in children and adolescents after sequential bilateral cochlear implantation with long interimplant interval. *Otol Neurotol* 2013;34(4):682-689
- Kaiser O, Aliuos P, Wissel K, Lenarz T, Werner D, Reuter G, Kral A, Warnecke A. Dissociated neurons and glial cells derived from rat inferior colliculi after digestion with papain. *PLoS One* 2013;8(12):e80490
- Kaiser O, Paasche G, Stöver T, Ernst S, Lenarz T, Kral A, Warnecke A. TGF-beta superfamily member activin A acts with BDNF and erythropoietin to improve survival of spiral ganglion neurons in vitro. *Neuropharmacology* 2013;75:416-425
- Kanaan N, Winkel A, Stumpp N, Stiesch M, Lenarz T. Bacterial growth on cochlear implants as a potential origin of complications. *Otol Neurotol* 2013;34(3):539-543

- Kieke MD, Weizbauer A, Duda F, Badar M, Budde S, Flörkemeier T, Diekmann J, Prenzler N, Rahim MI, Müller PP, Hauser H, Behrens S, Dellinger P, Möhwald K, Lenarz T, Windhagen H, Behrens P. Evaluating a Novel Class of Biomaterials: Magnesium-Containing Layered Double Hydroxides. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4072
- Kobler JP, Beckmann D, Rau TS, Majdani O, Ortmaier T. An automated insertion tool for cochlear implants with integrated force sensing capability. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013;DOI: 10.1007/s11548-013-0936-1
- Koch T, Iwers L, Lenarz T, Stolle S. Riechvermögen nach Medialisierung der mittleren Nasenmuschel bei der endonasalen Siebbeinoperation. *Laryngorhinootologie* 2013;92(5):326-331
- Koch T, Radner H, Gutzmer R, Stolle SR, Lenarz T. Seltener Tumor der Nasenhöhle versteckt in einer ausgeprägten Polyposis nasi. *Laryngorhinootologie* 2014;93(1):38-40
- Kontorinis G, Goetz F, Giourgas A, Lanfermann H, Lenarz T, Giesemann AM. Aplasia of the cochlea: radiologic assessment and options for hearing rehabilitation. *Otol Neurotol* 2013;34(7):1253-1260
- Kuhnert E, Ehlert N, Behrens P, Gross G, Lenarz T, Stieve M, Brandes G. Different cell populations are inducible by BMP-2 covalently covered Bioverit(R) II implants in rabbit subcutis and middle ear. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4051
- Lenarz T, James C, Cuda D, Fitzgerald O'Connor A, Frachet B, Frijns JH, Klenzner T, Laszig R, Manrique M, Marx M, Merkus P, Mylanus EA, Offeciers E, Pesch J, Ramos-Macias A, Robier A, Sterkers O, Uziel A. European multi-centre study of the Nucleus Hybrid L24 cochlear implant. *Int J Audiol* 2013;52(12):838-848
- Lenarz T, Zwartenkot JW, Stieger C, Schwab B, Mylanus EA, Caversaccio M, Kompis M, Snik AF, D'hondt C, Mojallal H. Multi-center study with a direct acoustic cochlear implant. *Otol Neurotol* 2013;34(7):1215-1225
- Lenzing R, Behrens P, Müller PP, Lenarz T, Stieve M. In vivo testing of a bioabsorbable magnesium alloy serving as total ossicular replacement prostheses. *J Biomater Appl* 2014;28(5):688-696
- Lim HH, Lenarz M, Joseph G, Lenarz T. Frequency representation within the human brain: stability versus plasticity. *Sci Rep* 2013;3:1474
- Mahmoudian S, Farhadi M, Najafi-Koopaie M, Darestani-Farahani E, Mohebbi M, Dengler R, Esser KH, Sadjedi H, Salamat B, Danesh AA, Lenarz T. Central auditory processing during chronic tinnitus as indexed by topographical maps of the mismatch negativity obtained with the multi-feature paradigm. *Brain Res* 2013;1527:161-173
- Maier H, Salcher R, Schwab B, Lenarz T. The effect of static force on round window stimulation with the direct acoustic cochlea stimulator. *Hear Res* 2013;301:115-124
- Majdani O, Lenarz T, Pawssey N, Risi F, Sedlmayr G, Rau T. First Results with a Prototype of a new Cochlear Implant Electrode featuring Shape Memory Effect. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4002
- Marek P, Velasco-Veléz JJ, Haas T, Doll T, Sadowski G. Time-monitoring sensor based on oxygen diffusion in an indicator/polymer matrix. *Sensors and Actuators, B: Chemical* 2013;178:254-262
- Nolan LS, Maier H, Hermans-Borgmeyer I, Giroto G, Ecob R, Pirastu N, Cadge BA, Hübner C, Gasparini P, Strachan DP, Davis A, Dawson SJ. Estrogen-related receptor gamma and hearing function: evidence of a role in humans and mice. *Neurobiol Aging* 2013;34(8):2077.e1-2077.e9
- Rau TS, Würfel W, Lenarz T, Majdani O. Three-dimensional histological specimen preparation for accurate imaging and spatial reconstruction of the middle and inner ear. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013;8(4):481-509
- Rode T, Hartmann T, Hubka P, Scheper V, Lenarz M, Lenarz T, Kral A, Lim HH. Neural representation in the auditory midbrain of the envelope of vocalizations based on a peripheral ear model. *Front Neural Circuits* 2013;7:166
- Schlie-Wolter S, Deiwick A, Fadeeva E, Paasche G, Lenarz T, Chichkov BN. Topography and coating of platinum improve the electrochemical properties and neuronal guidance. *ACS Appl Mater Interfaces* 2013;5(3):1070-1077
- Schwab B, Grigoleit S, Teschner M. Do we really need a Coupler for the round window application of an AMEI? *Otol Neurotol* 2013;34(7):1181-1185
- Sprinzl G, Lenarz T, Ernst A, Hagen R, Wolf-Magele A, Mojallal H, Todt I, Mlynski R, Wolfram MD. First European multicenter results with a new transcutaneous bone conduction hearing implant system: short-term safety and efficacy. *Otol Neurotol* 2013;34(6):1076-1083
- Teschner M, Polite C, Lenarz T, Lustig L. Cochlear implantation in different health-care systems: disparities between Germany and the United States. *Otol Neurotol* 2013;34(1):66-74
- Vincent R, Bittermann AJ, Wenzel G, Oates J, Sperling N, Lenarz T, Grolman W. Ossiculoplasty in missing malleus and stapes patients: experimental and preliminary clinical results with a new malleus replacement prosthesis with the otology-neurotology database. *Otol Neurotol* 2013;34(1):83-90
- Wrzeszcz A, Dittrich B, Haamann D, Aliuos P, Klee D, Nolte I, Lenarz T, Reuter G. Dexamethasone released from cochlear implant coatings combined with a protein repellent hydrogel layer inhibits fibroblast proliferation. *J Biomed Mater Res A* 2014;102(2):442-454
- Wrzeszcz A, Reuter G, Nolte I, Lenarz T, Scheper V. Spiral ganglion neuron quantification in the guinea pig cochlea using Confocal Laser Scanning Microscopy compared to embedding methods. *Hear Res* 2013;306:145-155

Abstracts

2013 wurden 3 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Warnecke, Athanasia (PD Dr. med.): Zur Protektion und Regeneration des Innenohres.

Promotionen

Balster, Sven (Dr. med.): Optisches Cochlea-Implantat: Evaluation der Insertionskräfte im Cochlea-Modell und der Insertionstraumata im menschlichen Felsenbein.

Durisin, Martin (Dr. med.): Einfluss der Ossifikation bei Meningitis-erlaubten und Cochlea-implantierten Kindern auf Impedanzen und Stromverbrauch des Implantates.

Herold, Eva (Dr. med. dent.): Klinische Ergebnisse bei Verwendung des Subzilarschnittes bei Orbitabodenfrakturen: eine retrospektive Studie.

Kramer, Sabine Maria (Dr. med.): Zystische Vestibularissschwannome.

Younan, Zina (Dr. med. dent.): Untersuchung der Langzeitergebnisse anhand der Rehabilitation von Cochlea-Implantat-Patienten.

Stipendien

Würfel, Waldemar (Dr.): Förderungstipendium der deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie.

Wissenschaftspreise

Burke, William: Lehrpreis für Medizin und ASTA Lehrpreis.

Prenzler, NK: 2. Broicher Posterpreis DGHNO, "Layered Double Hydroxides: Innovative Beschichtung als Drug Delivery System auf Mittelohrprothesen".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lenarz, Thomas (Prof. Dr.): Sprecher des Sonderforschungsgebietes 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ an der MHH; Sprecher des Kopfsentrums Medizinischen Hochschule Hannover; Koordination des PhD-Programms „Biomedical Engineering“; Regional Secretary EAONO/Member of the Steering Committee EAONO; Mitglied im Vorstand des Exzellenzclusters Hearing and its Disorders des Landes Niedersachsen; AWMF-Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie und Audiologie; Vorstand Zentrum für Hörforschung Hannover - Oldenburg; Koordination des PhD-Programms „Hören“; Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik; Sprecher Hannover Exzellenzcluster „Hearing4all“ Oldenburg-Hannover; Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT); Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT); Herausgeberschaften: Mitherausgeber der Zeitschrift für Laryngo-Rhino-Otologie; Beirat HNO; Editorial Board Otology & Neurology; Zeitschrift für Audiologie; Cochlear Implant International; European Archives of Otorhinolaryngology; Mitglied des Editorial Board des International

Advanced Otolaryngology Journal; Mitglied des Editorial Board „Otorhinolaryngology Clinics“; Mitglied des Advisory Board „Journal of Hearing Science“; Gutachterfähigkeit für Zeitschriften: Otology & Neurology; HNO; Laryngo-Rhino-Otologie; The Laryngoscope; European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck; BMC Neurology; Acta Otorhinolaryngologica; Forschungsschwerpunkte (einschließlich Drittmittelförderung): Ursachen, Diagnostik und Therapie von Hörstörungen; Design, Entwicklung und Testung auditorischer Implantate (Cochlea-Implantate, zentral auditorische Implantate, implantierbare Hörgeräte, Mittelohrprothesen); Protektion und Regeneration im peripheren auditorischen System; Klinische Audiologie; Lokale Pharmakotherapie des Innenohrs; Computer- und roboterassistierte Chirurgie; 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 Projekte „NanoEar“, BioEar, HearProtect; 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-Forschungsverbund REMEDIS; EU-Projekt „NanoEar“, „ProHearing“, „NeuEar“; 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 Otolaryngology & Neurology (EAONO), Board Member; Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung e.V.; The Politzer Society, Inc; Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V., Past-Präsident; Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Stv. Vorsitzender; Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC); Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech); Deutsche Krebsgesellschaft; Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften; Korrespondierende Mitgliedschaften: American Association of Otolaryngology seit 1997; Slowakische HNO-Gesellschaft seit 1998; Österreichische HNO-Gesellschaft seit 2005; Belgische HNO-Gesellschaft seit 2006.

Patente

Dudziak, S.; Rau, Th.; Majdani, O. (PD Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.): Multi-Aktoren-Array zur gezielten Verformung eines Implantates (DE 10 2011 107 778 A1).

Dudziak, S.; Rau, Th.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Majdani, O. (PD Dr.): Multi-Actuator Array for the specific deformation of an implant (US 2013/0060260).

Abteilung Experimentelle Otologie

■ Direktor: Prof. Dr. Andrej Kral

Tel.: 0511-532 7272 • www.neuroprostheses.com

■ Keywords: cochlea Implantat, Neuroprothesen, Entwicklung, Plastizität, elektrische Stimulation, Schwerhörigkeit

Forschungsprofil

Die Abteilung für experimentelle Otologie fügt sich in den Schwerpunkt Biomedizinische Technik und Implantate der MHH.

Die Abteilung fokussiert ihre Forschungstätigkeit auf die Gebiete der Neuroprothetik und der Neurowissenschaft.

Neuroprothetik: In den letzten Jahren brachte der Einsatz von Cochlea-Implantaten einen beträchtlichen Fortschritt in der Therapie von Gehörlosigkeit. 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). Anschließend auf die Arbeiten aus 2011 und 2012 (Schlutz et al., 2012) konnten wir ein EU Projekt (ACTION) initiieren, dessen Ziel die Entwicklung einer neuen Prothese ist, die Laserlicht mit nutzt. 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). Diese Prothesen bringen aufgrund der komplizierten funktionalen Organisation dieser Kerne noch nicht die optimalen Resultate. Um die Erfolge dieser Prothesen zu erhöhen, muss die Stimulationsstrategie auf die neurophysiologischen Charakteristiken dieser Kerne angepasst werden. Hier ist weitere Forschung dringend erforderlich. Im Rahmen dieser Arbeiten entstanden 2013 Veröffentlichungen die den Einfluss von Wachstumsfaktoren auf das Überleben von Spiralganglienzellen in vitro (Kaiser et al., 2013). Die Arbeit hat gezeigt das eine Kombination eines Cochlea-Implantats mit Drug-delivery Systemen den Hörnervverhalt deutlich mehr erhöht als die Gabe einzelner Wachstumsfaktoren. Für die Entwicklung von zentralen Neuroprothesen wurden Untersuchungen im Mittelhirn durchgeführt, die die grundlegenden Kodierungsprozesse von komplexen Reizen untersuchen (Rode et al., 2013). Diese Daten werden für die Weiterentwicklung des Mittelhirnimplantats genutzt.

Entwicklungs-Neurophysiologie und neuronale Plastizität: Der Erfolg einer Cochlea-Implantation basiert auch auf der Fähigkeit des Gehirns die künstliche Reizung interpretieren zu lernen. Die Fragestellung nach „Nature or Nurture“, also nach reizevozierten Entwicklungsschritten des auditorischen Systems, ist wissenschaftlich höchst relevant. Auf diesen Gebiet sind viele Fragen nach wie vor ungeklärt. Wir untersuchen, worauf die sensiblen Entwicklungsphasen basieren und warum manche davon „kritisch“ (also nicht reversibel) sind. Wir untersuchen, wie sich Neurone in funktionale „Assemblies“ formieren und welche Rolle dabei die Hörerfahrung spielt. Wir konnten nachweisen dass ein komplexes Muster an kortikaler Aktivität, die durch eine Cochlea-Implantation angeregt wird, in Gehörlosigkeit deutlich verändert ist und manche Eigenschaften des elektrischen Reizes gar nicht cortical repräsentiert werden können (Kral & Sharma, 2012). Die Entwicklung von subkortikalen Strukturen (Hirnstamm) scheint nicht grundsätzlich durch Gehörlosigkeit verändert zu sein (Tillein et al., 2012), was im Kontrast mit kortikalen sensiblen Phasen steht (Kral, 2013).

In einer neuen Untersuchung konnten wir nachweisen, dass einseitige Hörerfahrung zur neurophysiologischen „auralen Präferenz“ führt, bei der das „hörende“ Ohr stärker die Hirnrinde aktiviert als das gehörlose; dieser Effekt zeigte eine kritische Phase in der frühen Entwicklung (Kral et al., 2013a). Die Daten belegen zusätzlich, dass die Reorganisation nach einer einseitigen Hörerfahrung in den unterschiedlichen Hemisphären unterschiedlich ist (Kral et al., 2013b): die Hemisphäre, die ipsilateral zum hörenden Ohr liegt, reduziert hemmende Eingänge, wobei die andere Hemisphäre diese eher augmentiert. Zusätzlich konnten wir in psychophysischen Untersuchungen zeigen, dass ähnliche Prozesse bei einseitig implantierten Kindern zu finden sind (Illg et al., 2013).

Auf dem Gebiet der Kooperation der Sinne konnten wir unsere bisherigen Arbeiten um Arbeiten auf der morphologischen Ebene erweitern, in dem wir retrograde Tracer in die kortikalen Areale eingesetzt haben, die in Vorarbeiten eine cross-modale Reorganisation behavioral nachgewiesen worden (Lomber et al., 2010). Dadurch konnten wir zeigen, dass die Verbindungen dieser Areale nur marginal unterschiedlich sind (Barone et al., 2013), und die gezeigte cross-modale Reorganisation auf top-down Prozesse zurückzuführen sind. Zusätzlich haben wir erste funktionale Untersuchungen zu visuellen Eigenschaften der Maus initiiert (Land et al., 2013), auf deren Basis zukünftige Projekte zu visuo-auditorischer Interaktion erfolgen sollen. Wir konnten nachweisen, dass der Cortex der Maus zwar Ähnlichkeiten mit höher entwickelten Tiermodellen aufweist, jedoch sich in seiner funktionellen Organisation auch signifikant unterscheidet (Land et al., 2013).

In dem abgelaufenen Jahr haben wir auch unsere Untersuchungen zu binauralen Hören und Cochlea-Implantaten auf der Ebene des menschlichen Hörsystems ergänzt (Senkowski et al., 2013). Wir konnten nachweisen, dass bei postlingual ertaubten binaural implantierten Patienten die Teile des Hörsystems, die für die räumliche Lokalisation zuständig sind, tatsächlich aktivierbar sind. Jedoch ist die Lokalisationsleistung deutlich geringer als bei normalhörenden Probanden, was auf die Reduktion des auditorischen Inputs durch die Implantate zurückzuführen ist.

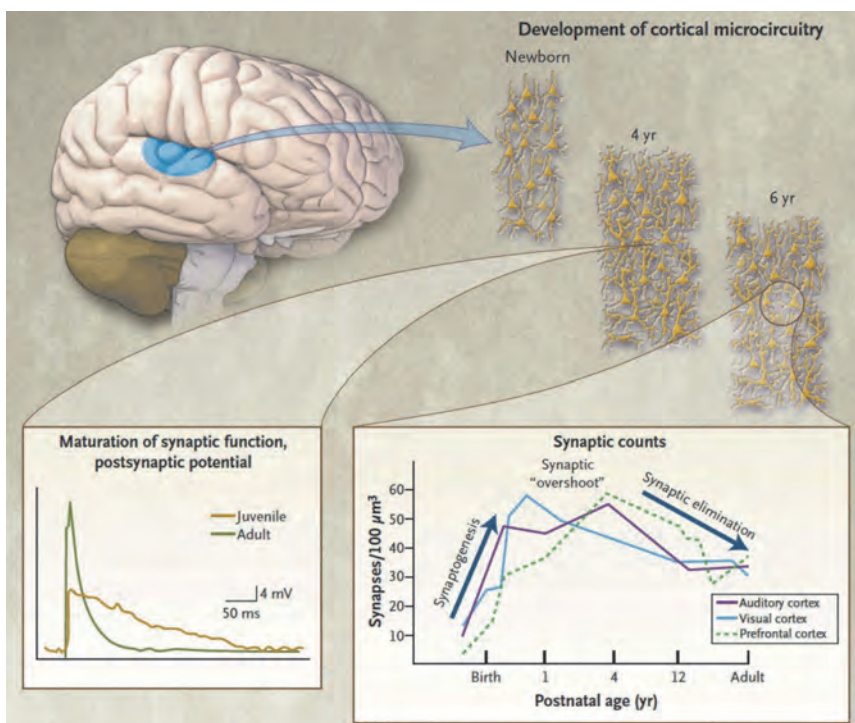


Abb. 1: Entwicklung der Neurone und Synapsen des auditorischen Cortex bei hörenden und gehörlosen Kindern. Die Daten zeigen eine massive Reorganisation nach der Geburt (Kral & O'Donoghue, 2010, New England Journal of Medicine)

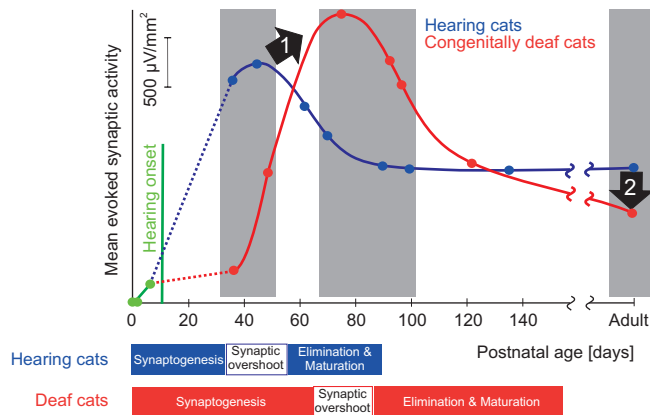


Abb. 2: Veränderung der Entwicklung von synaptischer Aktivität bei Gehörlosigkeit (rot) im Vergleich zum normalhörenden Tier (blau). Unsere Daten zeigen deutliche Veränderung der Entwicklungssequenz bei Gehörlosigkeit (Kral & Sharma, 2012, Trends Neurosci)

Forschungsprojekte

Räumliches Hören bei kongenitaler Deprivation

Die auditorischen Areale A1, PAF und DZ dienen der Lokalisation der Schallquelle im Raum. Wir konnten nachweisen, dass die cortikale binaurale Repräsentation durch kongenitale Gehörlosigkeit beeinträchtigt wird. Mit Komplexitätsanalysen der Einzelzellantworten untersuchen wir, ob das naive neuronale Netzwerk bei binauraler Stimulation eine einfachere („zufällig zusammengesetzte“) funktionale Architektur aufweist. Um eine vermutete Entkopplung der höheren Areale vom primären Feld in Gehörlosigkeit (Kral and Eggermont, 2007) nachzuweisen, wird die funktionale Kopplung von PAF und DZ mit A1 unter elektrischer binauraler Stimulation und visuellen/somatosensorischer Stimulation untersucht. Korrelations- und Kausalitätsanalysen der Aktivität sollen die Stärke der funktionalen Kopplung während der binauralen Verarbeitung schichtspezifisch bei hörenden und gehörlosen Tieren vergleichen. Die Daten würden Rückschlüsse über Mechanismen der Defizite bei angeborener Gehörlosigkeit, besonders in Schallquellenlokalisierung, ermöglichen.

■ Projektleitung: 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 Exzellenzcluster Hearing4all

Weitere Forschungsprojekte

„Fast temporal processing and ‚central auditory disorder‘: subcortical mechanisms“

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.), Nothwang, Hans-Gerd (Prof. Dr.); Förderung: DFG Kr 3370/2-1

Presbycusis: zentrale Mechanismen

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: MedEl Comp., Innsbruck, Österreich

Humane Cochlea: morphologische Untersuchungen im µCT

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.), Hamacher, Volkmar (Dr.); Förderung: Advanced Bionics ERC, Hannover, Deutschland

Infrarotstimulation des Innenohres

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All; EU Projekt ACTION; Cochlea-Implantat Industrie (MedEl Comp., Innsbruck, Österreich)

Originalpublikationen

Barone P., Lacassagne L., Kral A.. Reorganization of the connectivity of cortical field DZ in congenitally deaf cat. PLoS One 2013;8(4):e60093

Calixto R., Salamat B., Rode T., Hartmann T., Volckaerts B., Ruther P., Lenarz T., Lim H. H.. Investigation of a new electrode array technology for a central auditory prosthesis. PLoS One 2013;8(12):e82148

Illg A., Giourgas A., Kral A., Büchner A., Lesinski-Schiedat A., Lenarz T.. Speech comprehension in children and adolescents after sequential bilateral cochlear implantation with long interimplant interval. Otol.Neurotol. 2013;34(4):682-689

Kaiser O., Aliuos P., Wissel K., Lenarz T., Werner D., Reuter G., Kral A., Warnecke A.. Dissociated neurons and glial cells derived from rat inferior colliculi after digestion with papain. PLoS One 2013;8(12):e80490

Kral A.. Auditory critical periods: a review from system's perspective. Neuroscience 2013;247:117-133

Kral A., Heid S., Hubka P., Tillein J.. Unilateral hearing during development: hemispheric specificity in plastic reorganizations. Front.Syst.Neurosci. 2013;7:93

Land R., Engler G., Kral A., Engel A. K.. Response properties of local field potentials and multiunit activity in the mouse visual cortex. Neuroscience 2013;254:141-151

Rode T., Hartmann T., Hubka P., Scheper V., Lenarz M., Lenarz T., Kral A., Lim H. H.. Neural representation in the auditory midbrain of the envelope of vocalizations based on a peripheral ear model. Front.Neural Circuits 2013;7:166

Senkowski D., Pomper U., Fitzner I., Engel A. K., Kral A.. Beta-band activity in auditory pathways reflects speech localization and recognition in bilateral cochlear implant users. Hum.Brain Mapp. 2013;DOI: 10.1002/hbm.22388

Abstracts

2013 wurden 7 Abstracts publiziert.

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/paedeut.html

■ Keywords: Sprachstörung, Sprechstörung, Stimmstörung, kindliche Hörstörung, Dysphagie

Forschungsprofil

Während in früheren Generationen die Unfähigkeit zu manueller Tätigkeit den Krankheitsbegriff wesentlich geprägt hat, gewinnen heutzutage kommunikative Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung. Untersuchungen haben gezeigt, dass der volkswirtschaftliche Verlust durch die Beeinträchtigung der 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 der Sprech- und Sprachfähigkeiten hat nach heutigem Wissen auch häufig alltagsrelevante Auswirkungen auf die Schriftsprach- und Lesekompetenzen. Ausreichende Fertigkeiten in diesem Bereich sind aber in der gesamten Arbeitswelt nicht mehr wegzudenken.

Schluckstörungen sind nicht nur lebensqualitätsmindernd, sondern führen aufgrund des Risikos von Aspirationen auch zu einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Insbesondere mit zunehmendem Lebensalter und in Verbindung mit allgemeinen Krankheiten wie Schlaganfällen oder Unfällen mit Schädelhirntrauma treten Schluckstörungen vermehrt auf. Im Bereich der Dysphagie sind noch viele Fragen ungeklärt, so dass hier weiterhin einen großen Forschungsbedarf besteht.

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. Teilprojekt 1: Audiologische Charakterisierung der Transferfunktion der aufzuwendenden Energie für den Perzeptionsgewinn.

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 Versorgungsformen mit (teil-) implantierbaren Hörgeräten, die über einen „Floating mass transducer“ FMT direkt die Gehörknöchelkette antreiben, sind zwar bereits im klinischen Einsatz, gerade im Hochtonbereich haben sie sich aber hinsichtlich ihrer wirksamen Verstärkungsleistung nicht als überlegen erwiesen. Außerdem sind sie mit einem operativen, den Schädelknochen eröffnenden, z.T. die

Gehörknöchelkette destruierenden Eingriff verbunden.

Für Patienten mit speziellen Versorgungsbedürfnissen, z.B. bei Mittelohrfehlbildungen oder einseitiger Taubheit, sind Knochenleitungshörer (KLH) entwickelt worden. Für sie gilt ebenfalls, dass der Frequenzgang unbefriedigend ist. Außerdem erfordern sie entweder das permanente Tragen eines Kopfbügels oder -bandes oder es ist erforderlich, eine Übertragungsschraube in das Felsenbein zu bohren.

Im hier beantragten Projekt soll ein Hörerätehörer 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 Sprachschallspektrum abdecken, sondern auch darüber hinaus für die Konstruktion von Hybrid - Hörern (LLH kombiniert mit KLH) und sogenannter Transpositionsgeräte (Frequenzen des Sprachschalls werden zur besseren Perzeption in andere, höhere Frequenzen übertragen) geeignet sein.

Das zu erstellende Labormuster soll als individuell adaptierbarer, zirkulärer Knochenleitungs - Gehörgangshörer auf der Basis von piezokeramischen Multilayer-Aktoren entwickelt werden. Damit werden zusätzlich weitere bekannte Nachteile bisheriger Hörer, wie Okklusionseffekt, erforderliche Operation etc. vermieden.

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Sattel, Thomas (Prof. Dr. Ing.), Technische Universität Ilmenau Kinkel, Martin (Dr.), Höreräte KIND Pertsch, Patrick (Dr.), PI Ceramics; Förderung: VDI Technologie GmbH, zuvor DLR

Weitere Forschungsprojekte

Konzeption und Entwicklung einer anforderungsgerechten Behandlungsmethodik zur wirkungsvollen Therapie von Schluckbeschwerden

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED; Förderung: ZIM, BMWi

Therapie von sekundären Halslymphödemen

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED; Förderung: AiF

Evaluation der PhagoSTIM-Behandlung in der Dysphagietherapie

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED

Untersuchungen zur pharyngo-ösophagokortikalen Projektion mit besonderer Berücksichtigung der kortikalen Repräsentation des oberen Ösophagussphinkters

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

Hochauflösungsmanometrische Verfahren Untersuchungen zum velopharyngealen Abschluß

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

Bolusacidität und Öffnungsdynamik des oberen Ösophagussphinkters

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

Effekte der kontinuierlichen neuromuskulären Elektrostimulation auf die Funktion des oberen Ösophagussphinkters

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

Originalpublikationen

Jungheim M, Miller S, Kuhn D, Ptok M. Hochauflösungsmanometrie-basierte Phaseneinteilung des velopharyngealen Abschlusses bei Phonation. *Laryngorhinootologie* 2013;92(10):667-672

Jungheim M, Miller S, Ptok M. Das Clicking-Larynx-Syndrom: Literaturübersicht und Fallberichte. *HNO* 2013;61(11):965-969

Miller S, Jungheim M, Kuhn D, Ptok M. Videoendoskopische Darstellung der Konfigurationsänderungen im Larynx und Pharynx bei definierten Schluckmanövern. *HNO* 2013;61(7):623-626

Miller S, Kühn D, Ptok A, Ptok M. Das Hören frühgeborener Kinder. Besonderheiten bei der Hörentwicklung. *Schnecke* 2013;37(3):117

Schilling N, Busche A, Miller S, Jungheim M, Ptok M, Schmidt-Thieme L. Event Prediction in Pharyngeal High-Resolution Manometry. *Proceedings of the European Conference on Data Analysis, ECDA 2013*;

Schwemmler C, Jungheim M, Ptok M. Gonosomale Trisomien. Fünf Fallberichte mit Literaturübersicht. *Laryngorhinootologie* 2013;92(11):725-731

Schwemmler C, Ptok M. Häufiges Syndrom, selten diagnostiziert: das Triple-X-Syndrom: Ein Fallbericht mit Literaturübersicht. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161(1):40-45

Übersichtsarbeiten

Kühn D, Miller S, Ptok A, Ptok M. Hören und Frühgeburtlichkeit. *a-u-d-i-o-logisch* 2013;(2)2-5

Miller S. Die kindgerichtete Sprache. *Sprache Stimme Gehör* 2013;37(03):117-117

Miller S. Schluckstörungen. *Sprache Stimme Gehör* 2013;37(04):e59-e60

Miller S, Jungheim M, Kuhn D, Ptok M. Electrical Stimulation in Treatment of Pharyngolaryngeal Dysfunctions. *Folia Phoniatri Logop* 2013;65(3):154-168

Miller S, Kühn D, Ptok M. Transkranielle Stimulationsverfahren in der Aphasitherapie. *Forschung Sprache* 2013;1(2):34-43

Abstracts

2013 wurden 30 Abstracts publiziert.

Master

Gramann, Peter (M.Sc.): Untersuchungen zur Beeinflussung der Stimmlippenschwingungen durch phonationssimultane Aktivierung der Einatemmuskulatur und der Einatemhilfsmuskulatur.

Rittich, Elin (M.Sc.): Untersuchungen zur Beeinflussung der Stimmlippenschwingungen durch Aktivierung kehlkopfferner skelettaler Muskulatur.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.): Schriftleiter *Sprache-Stimme-Gehör*; Herausgeber Rubrik Phoniatrie, HNO; Beirat *Laryngo-Rhinootologie*; Präsident *Deutsche Gesellschaft für Sprechwissenschaft und Sprecherziehung (DGS)*; *International Advisory Board Journal of the Royal Medical Services*; Ärztlicher Direktor-Schule für Logopädie; Geschäftsführender Direktor-Zentrum Schulen.

Klinik für Kieferorthopädie

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Schwestka-Polly

Tel.: 0511 - 532 4846 • E-Mail: Schwestka-Polly.Rainer@mh-hannover.de • mh-hannover.de/kieferorthopaedie.html

■ Keywords: Kieferorthopädie, Biofilm, Lingualtechnik

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 auch 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 insbesondere klinisch ausgerichteter Forschungsschwerpunkt ist die „Lingualtechnik“ zu nennen.

Diese Projekte erfolgen in Kooperation mit allen Kliniken des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und Kliniken und Instituten der Medizin sowie weiteren Einrichtungen des Wissenschaftsstandortes Hannover.

Forschungsprojekte

Inklinationskontrolle der unteren Frontzähne bei der kieferorthopädischen Therapie eines Mesialbisses mit einem vollständig individuellen lingualen Behandlungssystem

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.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, zu überprüfen, ob bei der dento-alveolären Kompensation eines Mesialbisses die geplante Inklination der Unterkieferfrontzähne erreicht werden kann (Abb. 1 bis 4).



Abb. 1: Befund vor Therapie: Mesialbiss, umgekehrter Überbiss in der Front



Abb. 2: Vollständig individuelle linguale Apparatur im Unterkiefer in situ

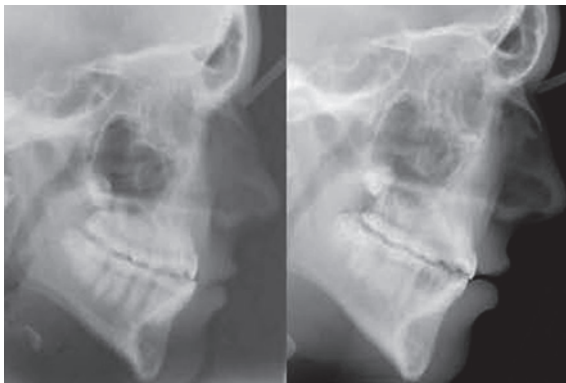


Abb. 3: Fernröntgenseitenbilder: Kontrollierte Aufrichtung der unteren Frontzähne durch Therapie



Abb. 4: Posttherapeutisch: Neutralbiss, regelrechter Überbiss in der Front

In einer Studie wurden 34 konsekutiv behandelte Patienten untersucht, bei denen ein Mesialbiss mittels intermaxillärer Gummizüge, approximaler Schmelzreduktion oder uni- bzw. bimaxillärer Extraktionen mit dem vollständig individuellen lingualen Bracketsystem Incognito (nach Wiechmann) dento-alveolär therapiert wurde. Die geplante Inklination der Unterkieferfrontzähne wurde mit Hilfe von Fernröntgenseitenbildern mit dem Behandlungsergebnis verglichen.

Alle Patienten der Untersuchungsgruppe wurden erfolgreich behandelt: Die geplante Inklination der Unterkieferfrontzähne konnte auch bei Patienten mit größeren sagittalen Diskrepanzen bis auf geringe Abweichungen ($\pm 3,75^\circ$) erreicht werden. Die anfangs vorhandene Mesialokklusion konnte bei allen Patienten in eine Neutralokklusion überführt werden. Eine unerwünschte Lingualkippung von Unterkieferschneidezähnen konnte aufgrund korrekter Planung vermieden werden.

Somit kann ein Mesialbiss mit einem vollständig individuellen lingualen Behandlungssystem effizient und zuverlässig behandelt werden.

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Lossdörfer, Stefan (Prof. Dr. med. dent.) - Universität Bonn; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

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.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Linguale Orthodontie

Originalpublikationen

Beyling F, Schwestka-Polly R, Wiechmann D. Lingual orthodontics for children and adolescents: improvement of the indirect bonding protocol. *Head Face Med* 2013;9(1):27

Ehmer U, Joos U, Zieburta T, Flieger S, Wiechmann D. The University Münster Model Surgery System for Orthognathic Surgery. Part II - KD-MMS. *Head Face Med* 2013;9:2-160X-9-2

Fuchslocher Hellemann C, Grade S, Heuer W, Dittmer MP, Stiesch M, Schwestka-Polly R, Demling AP. Three-dimensional analysis

of initial biofilm formation on polytetrafluoroethylene in the oral cavity. *J Orofac Orthop* 2013;DOI: 10.1007/s00056-013-0174-8

Grauer D, Wiechmann D, Swift EJ Jr. Current Status of Skeletal Anchorage Dental Applications in Orthodontics, Part I. *J Esthet Restor Dent* 2013;DOI:10.1111/jerd.12079. Volltext: <http://dx.doi.org/10.1111/jerd.12079>.

Lossdörfer S, Schwestka-Polly R, Wiechmann D. Control of lower incisor inclination with a completely customized lingual appliance

for dentoalveolar compensation of class III malocclusion. *J Orofac Orthop* 2013;74(5):381-396

Staufenbiel I, Hauschild C, Kahl-Nieke B, Vahle-Hinz E, von Kodolitsch Y, Berner M, Bauss O, Geurtsen W, Rahman A. Periodontal conditions in patients with Marfan syndrome - a multicenter case control study. *BMC Oral Health* 2013;13(1)

Stockebrand F. Behandlung bei Klasse III Patienten: Grenzfälle zwischen kieferorthopädisch konservativer Behandlung und chirurgischer Umstellungsosteotomie. *ZKN-Mitteilungen* 2013;13(2):105-107

Buchbeiträge, Monografien

Schweska-Polly R. Lingualtechnik und orthognathe Chirurgie. In: Jäger Andreas [Hrsg.]: Kieferorthopädie im 21. Jahrhundert ein Update anlässlich des Jubiläumssymposiums Kieferorthopädie - 125 Jahre Dentaforum am 18. und 19. November 2011 in Pforzheim; 5 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 1-4

Abstracts

2013 wurden 5 Abstracts publiziert.

Promotionen

Asselmeyer, Theresia (Dr. rer. biol. hum.): „Blended Learning“: eine neue Lernkultur in der zahnmedizinisch-kieferorthopädischen Ausbildung?

Lindel, Ira Dewi (Dr. med. dent.): Vergleich der Langzeitbiofilmbildung auf Edelstahl- und Keramikbrackets in vivo.

Master

Al-Qabandi, Salem M (M.Sc. Lingual Orthodontics): Slot dimension of completely customized lingual orthodontic brackets: a comparative analysis.

Bieber, HCarsten (M.Sc. Lingual Orthodontics): Bestimmung der Torquekapazität einer vollständig individuellen lingualen Apparatur neuester Generation.

Lossdörfer, Stefan (M.Sc. Lingual Orthodontics): Inclination control of lower incisors during dentoalveolar compensation of class III with a completely customized lingual appliance.

Muwahid, Rana (M.Sc. Lingual Orthodontics): Is undersized [beta]-titanium a good finishing arch wire for torque control in lingual orthodontic treatment?

O'Keefe, Con (M.Sc. Lingual Orthodontics): Complications associated with the use of a Herbst appliance in combination with a completely customized lingual appliance.

Veiga, Marcus (M.Sc. Lingual Orthodontics): Archwire seating forces produced by different ligation methods for second order control with a completely customized lingual appliance.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Klinik für Kieferorthopädie: Editorial Board Mitglied beim „Journal of Orofacial Orthopedics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Kieferorthopädie“.

Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent.): Honorary Associate Professor der Universität Hongkong; Enseignant Emerite Associe der Universität Montpellier, Frankreich; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Informationen aus Orthodontie und Kieferorthopädie“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „International Orthodontics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Head and Face Medicine“.

Patente

Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Klinik für Kieferorthopädie: Verfahren zur Herstellung eines Operationssplints und Vorrichtung zur dreidimensionalen Einstellung eines Oberkiefermodells. Patentschrift DE 41 43 252 C2, München 1994.

Schweska-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.

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/mgk.html

- Keywords: Tissue Engineering, Computer-assistierte Chirurgie, biologisch adäquater Knochenersatz, Hybridimplantat, Patienten-spezifische Wiederherstellung

Forschungsprofil

Ein wichtiger Aspekt der klinischen Tätigkeit der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist der Ersatz knöcherner Defekte im Kiefer- und Gesichtsbereich. Der hieraus resultierende Forschungsschwerpunkt liegt auf der Verbesserung der Rekonstruktion von Patienten mit erworbenen oder angeborenen Deformitäten im Kiefer- und Gesichtsbereich. Hierzu werden die Computer-assistierte Chirurgie mit den Möglichkeiten der Gewebeexpansion und dem *in vivo* und *in vitro* Tissue-Engineering kombiniert.

Der klinische Einsatz von Tissue Engineering (TE)-Konstrukten ist derzeit noch durch die mangelnde Versorgung der Konstrukte mit Sauerstoff und Nährstoffen unmittelbar nach der Implantation limitiert, da die Anbindung des Konstruktes an das Mikrogefäßsystem des Empfängers ein langwieriger, komplex gesteuerter Prozess ist.

Die Arbeitsgruppe besitzt umfangreiche Erfahrungen in der intravitralen 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. Unter Einsatz der angeführten Techniken konnten in der Vergangenheit verschiedene Aspekte der frühen Angiogenese in TE Konstrukten untersucht werden und umfangreiche Ergebnisse zur Beschleunigung der Vorgänge gewonnen werden. Ermittelt wurde u. a., welche Materialien Eigenschaften aufweisen, die mit denen autologer Materialien vergleichbar sind und somit als Gerüste für TE-Konstrukte am besten geeignet sind. Zur Analyse der erhobenen Daten bestehen umfangreiche Erfahrungen in den relevanten Techniken der Histologie und Immunhistochemie, insbesondere im Bereich der Aufarbeitung von Hartgeweben.

Um den klinischen Einsatz von TE-Konstrukten zu erleichtern, ist es nötig Strategien zu entwickeln, die eine deutliche Beschleunigung der Angiogenese nach der Implantation auslösen. Dies gelang durch den Einsatz von einzelnen Wachstumsfaktoren und wachstumsfaktorhaltigen Matrices. Auch eine Vitalisierung der Konstrukte mit vorher isolierten Zellen brachte die gewünschte Steigerung der Angiogenese. Ein weiterer Lösungsansatz im Hinblick auf den klinischen Einsatz war die Entwicklung von TE-Konstrukten, die mit einem präformierten Mikrogefäßsystem ausgestattet waren und somit nach der Implantation schneller und besser durchblutet wurden.

Die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist fest in das Forschungsumfeld an der Medizinischen Hochschule 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

Biologische adäquater Knochenersatz auf der Basis von patientenindividuell zu fertigenden, resorbierbaren Hybridimplantaten im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich.

In der klinischen Routine ist die komplexe Transplantation von zusammenhängenden Patientengewebe 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 Entnahmemorbidität durch den verstärkten Einsatz von Knochenkonstrukten, die mittels Tissue Engineering erzeugt wurden, zu ersetzen. Die Therapie von angeborenen, bzw. durch Unfall oder Tumorerkrankungen erworbenen Defekten im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie stellt hier besondere Ansprüche an eine Patienten-spezifische und biologisch adäquate Wiederherstellung: Neben der reinen funktionell orientierten, Wiederherstellung der motorischen und sensorischen Fähigkeiten, muss besonderes Augenmerk auf ein ästhetisch ansprechendes Ergebnis gerichtet werden.

Die Entwicklung von TE Konstrukten, die diesen Anforderungen genügen, steht vor der Herausforderung, eine hohe Ausgangsfestigkeit des Konstruktes (zur sofortigen Stabilisierung des Defektes) mit einer vorhersagbaren Resorption des Materials (um den vollständigen Ersatz durch körpereigenes Hartgewebe zur ermöglichen) und einer individuellen Formgebung der Konstrukte (zur Anpassung an die Gesichtskonturen des Patienten) zu verbinden.

Ein vielversprechender Lösungsansatz, der es erlaubt alle genannten Anforderungen gleichermaßen zu berücksichtigen, ist der Einsatz von resorbierbaren Metallen in Form von Hybridimplantaten. Im Rahmen eines DFG-geförderten Projektes wird in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, in Kooperation mit der Klinik für Kleintiere der Stiftung Tierärztliche Hochschule (Prof. Nolte) und dem Laserzentrum Hannover e.V. (Prof. Haferkamp) ein patientenindividuell zu fertigendes Hybridimplantat auf Basis von Magnesium entwickelt. Magnesium als formgebende Gerüststruktur (sog. Scaffold) von TE Konstrukten bietet den Vorteil einer schnellen Resorption ohne das für den Patienten schädliche Abbauprodukte entstehen. Um eine Anpassung der Resorptionsrate des Magnesiums an die Geschwindigkeit des Aufbaus von körpereigenen Knochen zu erzielen werden die Konstrukte mit Biopolymeren beschichtet. Aufbauend auf die bisherigen Versuche zur Bildung von Hartgewebe und zur Vaskularisation in TE-Konstrukten (Groß- und Kleintiermodelle) werden die Hybridimplantate mit mesenchymalen Stammzellen und Osteoblasten vitalisiert, um so eine Beschleunigung der Ersatzresorption zu erzielen. Die Fertigung der Magnesiumkomponente der Konstrukte durch Laserstrahlschmelzen (Selektive Laser Melting, SLM) erlaubt eine frei planbare Formgebung der Konstrukte. Dies ermöglicht die Schaffung einer Binnenstruktur der Konstrukte, die eine schnelle Vaskularisation fördert und eine perfekte Anpassung an die Defektsituation und die individuellen Gesichtskonturen des Patienten ergibt (Abbildung 1A).

Das Laserstrahlschmelzen von Magnesium ist eine neuartige Anwendung des SLM, daher war eine umfangreiche Etablierung und Anpassung der Prozessparameter notwendig. Im bisherigen Verlauf des Projektes wurde *in vitro* nachgewiesen, dass eine Besiedelung der Konstrukte mit den gewünschten Zellen möglich ist. Die Zellen wachsen auf den metallischen Konstrukten, wie durch Live Cell Imaging nachgewiesen wurde (Abbildung 1B) und erschließen auch die inneren Bereiche des Konstruktes (Abbildung 1C). Im Folgenden schließt sich nun die *in vivo* Evaluation der Konstrukte im Hinblick auf Biokompatibilität, Vaskularisation und Osteoinduktivität an.

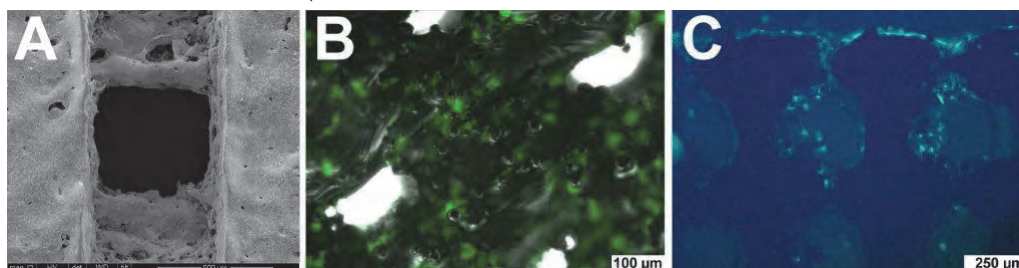


Abb. 1: (A) Magnesium als Grundlage eines Tissue-Engineering-Konstruktes, elektronenmikroskopische Detailaufnahme der Binnenstruktur des im Laserstrahl-Schmelzverfahren gefertigten Mg-Scaffolds. (B) Besiedelung des Mg-Scaffolds mit fluoreszenzmarkierten Osteoblasten, Live-Cell-Imaging ca. 24h nach Besiedelung der Konstrukte. (C) Histologischer Querschnitt durch ein besiedeltes Magnesium-Scaffold, die wachsenden Osteoblasten haben ca. 24h nach der Besiedelung bereits die Hälfte der Scaffoldtiefe erreicht.

Die in vivo Untersuchungen erfolgen in den etablierten Kammer-Modellen an Mäusen mittels der Technik der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie.

Ein gravierendes Problem bei der Defektversorgung durch TE-Konstrukte ist die begrenzte Überlebensrate der auf die Scaffoldstrukturen ausgebrachten Zellen nach der Implantation, bedingt durch den nicht vorhandenen Anschluss an die Mikrozirkulation im Defektbereich. Ein wesentlicher Schlüssel zur Erreichung einer hohen Überlebensrate von Zellen auf Tissue-Engineering-Konstrukten und damit zum klinischen Erfolg der Defektversorgung, ist daher eine schnelle und vollständige Vaskularisation der Konstrukte. Zur Versorgung von Konstrukten in klinisch relevanter Größe reicht die anfängliche, nur auf Diffusion basierende Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen nicht aus. Im Rahmen einer Kooperation mit der Klinik für Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie und der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie innerhalb der Forschungsinitiative „Biofabrication for NIFE“ soll ein komplexes Konstrukt entwickelt werden, dass auch für die Versorgung von größeren Defekten geeignet ist. Aufbauend auf den bisherigen Vorarbeiten und Erfahrungen der beteiligten Kooperationspartner wird ein Hybridimplanat entwickelt, das auf einer metallischen Gerüststruktur basiert und durch eine Besiedelung mit Zellen vitalisiert wird. Zur Versorgung des Konstruktes soll ein mikrochirurgischer Gefäßanschluss geschaffen werden (arterio-venöser Loop), der einen sofortigen Anschluss des Konstruktes an das Gefäßsystem des Empfängerorganismus erlaubt. Da die bisher in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie genutzten Untersuchungsmodelle aufgrund von Größenbeschränkungen keine Möglichkeit eines mikrovaskulären Gefäßanschlusses bieten, soll aufbauend auf die bisherigen Untersuchungen ein neues Kammermodell entwickelt werden (Abbildung 2). Am Versuchstier Ratte wird hierzu eine Beobachtungskammer am Femur angelegt, die den Anforderungen der Versuchsreihen in idealer Weise gerecht wird: Es ist die direkte Beobachtung des Defektes und der Vorgänge bei der Entwicklung einer Mikrozirkulation im implantierten Konstrukt ebenso möglich, wie die Schaffung eines mikrochirurgischen Gefäßanschlusses.

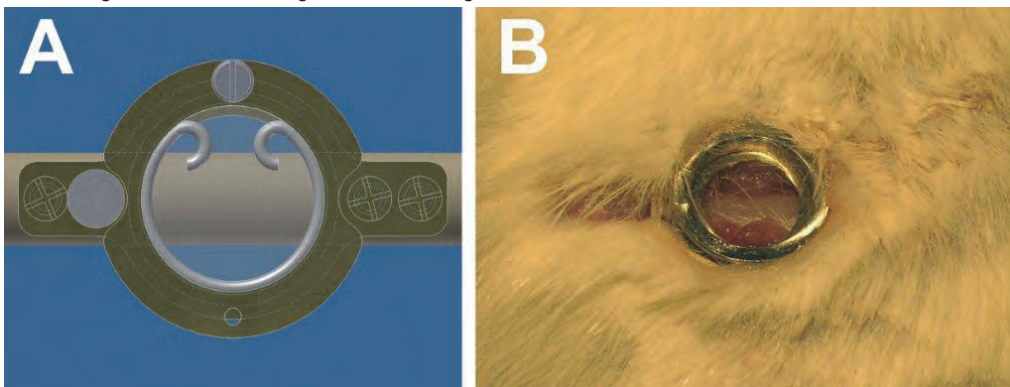


Abb. 2: (A) Schematische Zeichnung der neuen Beobachtungskammer am Rattenfemur in der Aufsicht. Die Kammer verfügt über Bohrungen für Knochenschrauben und fixiert so gleichzeitig den Defekt. (B) Aufsicht auf eine Kammer nach der Implantation am Hinterbein der Ratte.

■ Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Gellrich, Prof. Dr. Dr. Kokemüller, PD Dr. Dr. Tavassol; Förderung: DFG: GE 820/8-1, Land Niedersachsen, MWK: Biofabrication for NIFE, Modul M1

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, Heinz (Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. e.h. mult. Dr. med. h. c. i.R.), Inst. für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: DFG: GE 820/8-1

Biofabrication for NIFE Modul M1 Tissue Engineering

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen, Ministerium für Wissenschaft und Kultur, VolkswagenStiftung (ZN2860)

Analgetische und antiödematöse Behandlung mit Bromelain zur perioperativen Schmerz- und Schwellungsprophylaxe bei Weisheitszahnosteotomien

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Ursapharm GmbH, Saarbrücken

Präfabrikation kombinierter Hart- und Weichgewebetransplantate aus modular zusammengesetzten, axial vaskularisierten und osteogen besiedelten β -Trikalziumphosphat-Hohlzylindern mit individuell angulierter Konfiguration zur Thoraxwandrekonstruktion im Schafmodell

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. 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. rer. nat.), BioMedimplant; Förderung: Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

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

Multimodal virtual model for Computer-assisted complex reconstruction of the midfacial deformities

■ Projektleitung: Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (Prof. 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.-Ing.), Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik, Berlin; Winkelbach, Simon (Dr.-Ing.), Inst. für Robotik und Prozessinformatik, Technische Universität Braunschweig; Förderung: AO CMF Research Fund, AO Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) Grant-Nr.: C-09-4E

Untersuchungen zur μ -CT-Struktur und biomechanischen Stabilität präfabrizierter bioartifizieller Knochenkonstrukte

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.), Jehn, Philipp (Dr. med. Dr. med. dent.), Spalthoff, Simon, Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Verbesserung der Zellaktivität bei der Periostpräparation mittels eines Piezopräparierinstrumentes (Erhalt der Zellvitalität im Periost nach subperiostaler Präparation)

■ Projektleitung: Stoetzer, Marcus (Dr. med. dent.), von See, Constantin (PD Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: mectron Deutschland Vertriebs GmbH

Verbesserung der knöchernen Heilung nach operativen Eingriffen unter begleitender Bisphosphonattherapie mittels eines Piezo-Präparierinstrumentes

■ Projektleitung: Stoetzer, Marcus (Dr. med. dent.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), von See, Constantin (PD Dr.

med. dent.), Wagner, Maximilian (Dr. med. univ.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Development of a 3-D software for an All-in-One-Planning-Solution of orthognathic surgical procedures

■ Projektleitung: Rana, Majeed (Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: AOCMF Research Fund, AO Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) Grant-Nr.: C-12-21R

A prospective multicenter study to compare the accuracy of posttraumatic orbital reconstruction of the medial orbital wall and/or the orbital floor with preoperatively preformed versus non-preformed orbital plates

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: AO CID, AO Documentation & Publishing Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) Grant- Nr.: Orbita 3

Tumorstammzellen und Tumorangio-genese 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.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Hitze-Schock-Proteine als prognostischer Faktor im Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: von Wasielewski, R. (Prof. Dr. med.), Pathologisches Institut; Wegener, Gerd (Dr. med.), Tumorzentrum

Das Lippenkarzinom - retrospektive Analyse des hannoveraner Patientenguts

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. dent.); Förderung: MHH

Keratozystisch-odontogene Tumoren der Kiefer - retrospektive Analyse des hannoveraner Patientenguts

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. dent.)

Originalpublikationen

Eckardt AM, Lemound J, Rana M, Gellrich NC. Orbital lymphoma: diagnostic approach and treatment outcome. *World J Surg Oncol* 2013;11:73-7819-11-73

Essig H, Dressel L, Rana M, Rana M, Kokemueller H, Ruecker M, Gellrich NC. Precision of posttraumatic primary orbital reconstruction using individually bent titanium mesh with and without navigation: a retrospective study. *Head Face Med* 2013;9(1):18

Faisal M, Rana M, Shaheen A, Warraich R, Kokemueller H, Eckardt AM, Gellrich NC, Rana M. Reconstructive management of the rare bilateral oral submucos fibrosis using nasolabial flap in comparison with free radial forearm flap - a randomised prospective trial. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):56

Grote K, Petri M, Liu C, Jehn P, Spalthoff S, Kokemüller H, Luchtefeld M, Tschernig T, Krettek C, Haasper C, Jagodzinski M. Toll-like receptor 2/6-dependent stimulation of mesenchymal stem cells promotes angiogenesis by paracrine factors. *Eur Cell Mater* 2013;26:66-79

Guijarro-Martinez R, Gellrich NC, Witte J, Tapioles D, von Briel C, Kolotas C, Achinger J, Hailemariam S, Schulte H, Rohner D, Hammer B. Optimization of the interface between radiology, surgery, radiotherapy, and pathology in head and neck tumor surgery: a

navigation-assisted multidisciplinary network. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(2):156-162

Handschel J, Gellrich NC, Bremerich A, Krüskemper G. Return to work and quality of life after therapy and rehabilitation in oral cancer. *In Vivo* 2013;27(3):401-407

Iqbal A, Warraich R, Udeabor S, Rana M, Eckardt A, Gellrich NC, Rana M. Role of human papillomavirus infection and other factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2014;20(3):288-293

Kampmann A, Lindhorst D, Schumann P, Zimmerer R, Kokemüller H, Rucker M, Gellrich NC, Tavassol F. Additive effect of mesenchymal stem cells and VEGF to vascularization of PLGA scaffolds. *Microvasc Res* 2013;90:71-79

Kokemüller H, Jehn P, Spalthoff S, Essig H, Tavassol F, Schumann P, Andreae A, Nolte I, Jagodzinski M, Gellrich NC. En bloc prefabrication of vascularized bioartificial bone grafts in sheep and complete workflow for custom-made transplants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(2):163-172

Matena J, Gieseke M, Kampmann A, Petersen S, Murua Escobar H, Sternberg K, Haferkamp H, Gellrich NC, Nolte I. Characterisation

of Cell Growth on Titanium Scaffolds Made by Selective Laser Melting for Tissue Engineering. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4047

Metzger MC, Bittermann G, Dannenberg L, Schmelzeisen R, Gellrich NC, Hohlweg-Majert B, Scheifele C. Design and development of a virtual anatomic atlas of the human skull for automatic segmentation in computer-assisted surgery, preoperative planning, and navigation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013;8(5):691-702

Modabber A, Rana M, Ghassemi A, Gerressen M, Gellrich NC, Holzle F, Rana M. Three-dimensional evaluation of postoperative swelling in treatment of zygomatic bone fractures using two different cooling therapy methods: a randomized, observer-blind, prospective study. *Trials* 2013;14:238-6215-14-238

Rana M, Gellrich NC, Rana M, Piffko J, Kater W. Evaluation of surgically assisted rapid maxillary expansion with piezosurgery versus oscillating saw and chisel osteotomy - a randomized prospective trial. *Trials* 2013;14:49-6215-14-49

Schumann P, Kokemüller H, Tavassol F, Lindhorst D, Lemound J, Essig H, Rucker M, Gellrich NC. Optic Nerve Monitoring. *Cranial Maxillofacial Trauma Reconstruction* 2013;6(2):75-86

Schumann P, Lindhorst D, von See C, Menzel N, Kampmann A, Tavassol F, Kokemüller H, Rana M, Gellrich NC, Rucker M. Accelerating the early angiogenesis of tissue engineering constructs in vivo by the use of stem cells cultured in matrigel. *J Biomed Mater Res A* 2013;DOI: 10.1002/jbm.a.34826

Schumann P, Lindhorst D, Wagner ME, Schramm A, Gellrich NC, Rucker M. Perspectives on resorbable osteosynthesis materials in craniomaxillofacial surgery. *Pathobiology* 2013;80(4):211-217

Schwarz F, Mihatovic I, Becker J, Bormann KH, Keeve PL, Friedmann A. Histological evaluation of different abutments in the posterior maxilla and mandible: an experimental study in humans. *J Clin Periodontol* 2013;40(8):807-815

Stoetzer M, Nickel F, Rana M, Lemound J, Wenzel D, von See C, Gellrich NC. Advances in assessing the volume of odontogenic cysts and tumors in the mandible: a retrospective clinical trial. *Head Face Med* 2013;9:14-160X-9-14

Stoetzer M, Stoetzer C, Rana M, Hanke AA, Gellrich NC, von See C. Die Notfallausstattung in der zahnärztlichen Praxis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2013;123(10):883-894

Stötzer M, Rana M, von See C, Gellrich NC. The bone preparation block – a interesting instrument in the oral surgery. *Int Poster J Dent Oral Med* 2013;15(1):Poster 630

von See C, Wagner ME, Schumann P, Lindhorst D, Gellrich NC, Stoetzer M. Non-radiological method for three-dimensional implant position evaluation using an intraoral scan method. *Clin Oral Implants Res* 2013;DOI: 10.1111/clr.12214

Warraich R, Faisal M, Rana M, Shaheen A, Gellrich NC, Rana M. Evaluation of postoperative discomfort following third molar surgery using submucosal dexamethasone - a randomized observer blind prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(1):16-22

Zimmerer RM, Korn P, Demougin P, Kampmann A, Kokemüller H, Eckardt AM, Gellrich NC, Tavassol F. Functional features of cancer stem cells in melanoma cell lines. *Cancer Cell Int* 2013;13(1):78-2867-13-78

Abstracts

2013 wurden 58 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Essig, Harald (PD Dr. Dr.): Einsatz virtueller Modelle für die komplexe rekonstruktive Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Promotionen

Ammann, Alexander (Dr. rer. biol. hum.): Klassifikation dynamischer Wissensräume: multifaktorielle Wechselbeziehungen zur Generierung und Gestaltung konstellativer dynamischer und mehrdimensionaler Wissensräume mit einem Fokus der Anwendung in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde am Beispiel der enossalen Implantologie.

Dressel, Lars Peter (Dr. med.): Präzision der navigationsassistierten Orbitawandrekonstruktion mittels Titanmeshimplantaten.

Jesdinszki-Wilker, Conrad (Dr. med. dent.): Konstruktion und Anwendung eines Modells zur radiologischen Analyse der Wundkontamination durch Schussverletzungen.

Kämpf, Christina (Dr. med. dent.): Barometrische Dichtigkeitsmessungen verschiedener Wurzelkanalfülltechniken mit den Wurzelkanalfüllmaterialien Guttapercha und Resilon: eine In-vitro-Untersuchung.

Kriszun, Mareike (Dr. med. dent.): Marginaler Knochenverlust an Implantaten mit Mikrogewinde in Kombination mit internem Sinuslift: eine prospektive Studie.

Kühle, Marco (Dr. med. dent.): Fluoreszenz-unterstützte Diagnostik erkrankter Mundschleimhaut mit dem VELscope: eine prospektive, randomisierte klinische Untersuchung.

Sauer, Gisa (Dr. med.): Beschleunigung der Vaskularisierung von Tissue Engineering Konstrukten durch die Verwendung von isogenen Zellen und Aortenfragmenten.

Spalthoff, Simon Walter (Dr. med. dent.): Einfluss einer axialen Gefäßversorgung auf Ossifikation und Angiogenese in bioartificialen Knochenkonstrukten auf [beta]-Trikalziumphosphat-Basis im M. latissimus dorsi des Schafes.

Starke, Oliver Frank (Dr. rer. biol. hum. Dr. med. dent.): Hitzeschockprotein 70 (HSP70) als prognostischer Faktor des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle.

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

■ Keywords: Biomaterialien, Biofilm, Implantatassoziierte Infektionen, Regenerative Medizin

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde liegen im Bereich der Zahnärztlichen Technologie und Werkstoffkunde, der Erforschung implantatassoziiierter Infektionen sowie der regenerativen (Zahn-)Medizin.

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 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 besonderer Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung und werkstoffkundlichen Charakterisierung von innovativen Vollkeramiksystemen wie z.B. Yttriumoxid-teilstabilisiertem tetragonalem polykristallinem Zirkoniumdioxid oder von nanopartikelverstärkten Kompositmaterialien (SFB 599). Im abteilungseigenen Werkstoffprüflabor werden Untersuchungen zur Bruchfestigkeit unter Berücksichtigung eines Thermo- und Mechanocycling, zur Detail- und Dimensionsgenauigkeit der dentalen Werkstoffe sowie fraktographische Analysen und profilometrische Oberflächenanalysen durchgeführt. Weiterhin werden Strategien zur Gestalt- und Konfigurationsoptimierung von medizinischen Implantaten und Implantat-Abutment-Verbindungen erarbeitet.

In einem weiteren Forschungsschwerpunkt werden Forschungsprojekte im Themenfeld implantatassoziierte Infektionen bearbeitet. Ausgelöst werden diese Infektionen durch Bakterien, die an Implantatoberflächen adhären und sich in komplexen Biofilmgemeinschaften organisieren. Die Folge sind Entzündungen, die zu destruktiven Veränderungen des umgebenden Gewebes und häufig zum Implantatverlust führen. Ein wesentliches Forschungsziel stellt somit die Entwicklung innovativer chemisch und/oder physikalisch funktionalisierter Oberflächenschichten medizinischer Implantate dar, die einerseits die Bildung eines Biofilms mit parodontalpathogenen Keimen verhindern, andererseits jedoch die Anlagerung humaner Gewebe 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. Die grundlegende Charakterisierung oraler Biofilme erfolgt mit mikro- und molekularbiologischen (u.a. Diversitätsanalysen mittels Pyrosequenzierung) und mikroskopischen Methoden (u.a. CLSM - Konfokale Lasermikroskopie, AFM - Atomic Force Mikroskopie, REM – Rasterelektronenmikroskopie). Außerdem wurde ein In-vivo-Modell etabliert, mit dem Biofilme atraumatisch analysiert und quantifiziert werden können. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit der regenerativen (Zahn-)Medizin. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen die Charakterisierung verschiedener dentaler Stammzellquellen sowie die Entwicklung eines dentalen Tissue Engineerings auf der Basis innovativer Scaffoldmaterialien.

Die Forschungsaktivitäten der Klinik für Zahnärztliche Prothetik beinhalten Kooperationen mit in- und ausländischen Universitäten sowie der Industrie und werden im Rahmen von koordinierten Forschungsverbänden wie dem DFG-Sonderforschungsbereich 599 und dem Forschungsverbund BIOFABRICATION gefördert. Die Klinik für Zahnärztliche Prothetik koordiniert zudem den Forschungsbereich Biofilm im Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie CrossBIT und wird zukünftig mit der Leitung des Querschnittsbereich Implantat-assoziierte Infektionen einen wesentlichen Bestandteil des geförderten (53 Mio.) und im Bau befindlichen Niedersächsischen Zentrums für Implantatforschung und Entwicklung NIFE darstellen.

Forschungsprojekte

Charakterisierung dentaler Pulpastammzellen für das dentale Tissue Engineering

Karies und Parodontitis gehören zu den häufigsten Infektionserkrankungen Europas und stellen die Hauptursachen für den Verlust permanenter Zähne dar. Trotz stetiger Material- und Methodenoptimierungen bei der Versorgung mit artifizialen Implantaten bestehen bis heute noch Nachteile gegenüber natürlichen Zähnen, wie z. B. ein erhöhtes Infektionsrisiko oder Knochendegradationen. Fortschritte auf dem Gebiet der dentalen Stammzellforschung zeigen vielversprechende Ansätze, Gewebe sowie Zahnhartsubstanz zu regenerieren, um komplette zahnähnliche Strukturen zu erzeugen. Dabei können Stammzellen genutzt werden, die aus dem adulten Zahn entnommen werden.

Im Jahr 2000 wurden erstmalig dentale Pulpastammzellen (dental pulp stem cells - DPSCs) beschrieben. Diese werden aus extrahierten Weisheitszähnen isoliert und können in Fett-, Bindegewebs-, Nerven-, Knorpel- und Knochenzellen differenzieren. Auch aus der Pulpa von Milchzähnen (stem cells from human exfoliated deciduous teeth - SHED) sowie aus dem parodontalen Ligament (Parodontale Ligamentstammzellen, periodontal ligament stem cells – PDLSCs) lassen sich Stammzellen gewinnen. Letztere werden von der Zahnwurzeloberfläche isoliert und können zur Generierung des Zahnhalteapparats genutzt werden. Ebenfalls hoch attraktiv für dentale Regenerationsansätze sind Stammzellen aus verschiedenen Lokalisationen des sich entwickelnden Zahnes. Hier werden insbesondere Stammzellen der apikalen Papille (stem cells from apical papilla - SCAP) und dentale Follikelstammzellen (dental follicle stem cells - DFSCs) eingesetzt.

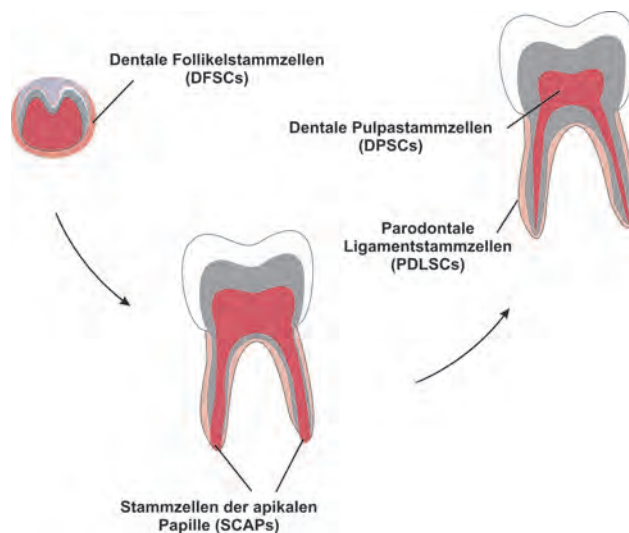


Abb. 1: Dentale Stammzellen

DPSCs sind für potentiellen künftigen autologen Zahnersatz, insbesondere zur Regeneration des Dentins sowie der Pulpa, äußerst vielversprechend.

In diesem Zusammenhang haben wir den Einfluss des Patientenalters bei Zahnextraktion auf die isolierten DPSCs analysiert. Alle Patienten dieser Studie waren zwischen 12 und 30 Jahre alt und gesund, Anlass der Entnahme waren kieferorthopädische Gründe. Wir konnten aus den Pulpen aller Patienten Zellen isolieren, deren Stammzellcharakteristik verifiziert werden konnte. Dies haben wir mittels eines Antikörper-Sets und der Differenzierung in die odonto-/osteogene, chondrogene und adipogene Richtung gezeigt [siehe Abb. 2].

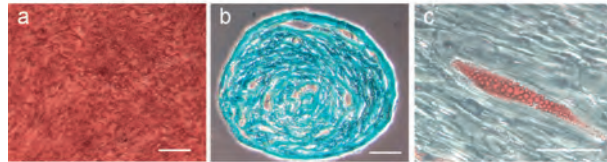


Abb. 2: Differenzierung der DPSCs in die (a) odonto-/osteogene, (b) chondrogene und (c) adipogene Richtung (Messbalken entspricht 100 μm)

Ein Parameter bei unserer vergleichenden Analyse war die Masse der Pulpen, die wir in Relation zum Zahnhartmaterial setzten. Mit zunehmendem Alter wurde eine stetige Reduktion der relativen Pulpamasse erfasst, die bei einem Alter von 22 Jahren stagnierte. Wir konnten zeigen, dass Zellen von Patienten mit einem Alter <22 signifikant schnellere Teilungsraten aufwiesen als Zellen von Patienten ≥ 22 Jahre. Hingegen zeigte die Erfassung der maximalen Zellteilungsrate keine altersabhängige Korrelation. Alle DPSCs erreichten unabhängig vom Patientenalter Werte im Bereich des Hayflick Limits.

Ein weiterer aktueller Forschungsschwerpunkt ist die Charakterisierung des Verhaltens der DPSCs auf verschiedenen Trägermaterialien (Scaffolds), welche zur stammzellbasierten Erzeugung biologischer Strukturen auf vielen Forschungsgebieten verwendet werden. Durch die Nutzung eines Scaffolds haben die Zellen nicht nur eine Matrix zur Verfügung, an die sie sich anheften können, sondern es bietet sich darüber hinaus die Möglichkeit, Form und Größe des zu erzeugenden Organs bereits vorzugeben und in gewünschter Stabilität für eine Implantation anzufertigen. Dabei werden zuvor isolierte Stammzellen auf das Scaffold aufgebracht und anschließend kultiviert.

Verschiedene Anforderungen werden an ein Scaffold zur Geweberegeneration gestellt. Neben den grundlegenden Voraussetzungen, dass es zellkompatibel sowie für Zelladhäsion und -proliferation gut geeignet sein muss, sollte es eine hohe Porosität aufweisen mit Poren, die in offenem Kontakt zueinander stehen, damit eine Zellmigration sowie ein Stoffaustausch erfolgen kann. Eine sichere Reproduzierbarkeit ist zudem ein Hauptkriterium für vergleichende Studien, um Aussagen zur Charakterisierung des Materials treffen zu können. Das Anbinden von bioaktiven Molekülen wie Wachstumsfaktoren ist darüber hinaus eine attraktive Komponente, um das Verhalten der Zellen in eine bestimmte Differenzierungsrichtung zu steuern bzw. zu stimulieren. Weit verbreitet in der dentalen Stammzellforschung ist die Verwendung von degradierbaren Materialien. Der Abbauprozess sollte dabei in gleichem Maße wie die Proliferation und die Differenzierung der aufgebrachten Stammzellen voranschreiten. Da sich die Degradationsgeschwindigkeit ebenso wie das Verhalten der Stammzellen *in vitro* stark von dem *in vivo* unterscheidet, sind Voruntersuchungen in Zellkultur hier nur bedingt anwendbar. Zudem sollte ein Zahn, auf den starke physikalische Belastungen einwirken, eine gewisse mechanische Stabilität aufweisen, was nach kompletter Degradation des Scaffoldmaterials sicherlich eine weitere besondere Herausforderung darstellt.

In Kooperation mit verschiedenen Projektpartnern, unter anderem der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Chichkov (Laserszentrum Hannover), untersuchen wir die Eigenschaften von DPSCs auf diversen, nicht degradierbaren Scaffoldmaterialien. Die Verwendung nicht degradierbarer Materialien in diesem Kontext ist noch nicht weit verbreitet und hoch interessant

für zukünftige potentielle Anwendungen am Patienten. In Abhängigkeit der Zwischenergebnisse erfolgt im stetigen Austausch mit den Projektpartnern eine gezielte Weiterentwicklung der Materialien. Das Laserzentrum Hannover verfügt mit der 2-Photonen-Polymerisation über ein neuartiges und innovatives Verfahren, Scaffolds in jeglicher Form, Größe und Beschaffenheit, darüber hinaus auch mit Möglichkeit der Anbindung von Wachstumsfaktoren herzustellen.

Zur Charakterisierung des Zellverhaltens auf den unterschiedlichen Materialien wurden von uns verschiedene Eigenschaften wie die initiale Adhäsion, die Proliferation (mittels Proteinbestimmung sowie Quantifizierung der enzymatischen Aktivität der intrazellulären Lactatdehydrogenase) sowie die Differenzierung in die odonto-/osteogene Richtung analysiert. Hierfür wurden die Zellen mit speziellen Zusätzen zum Zellkulturmedium stimuliert und die Bildung von calciumhaltigen Ablagerungen mittels Alizarin Rot detektiert. Licht- sowie Rasterelektronenmikroskopie zu verschiedenen Zeitpunkten gaben Aufschluss über die Verteilung sowie die Morphologie der Zellen auf den Scaffolds [siehe Abb. 3].

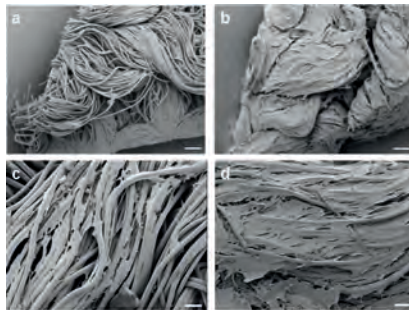


Abb. 3: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von DPSCs auf einem Scaffoldmaterial auf Poly(lactid-co-Glycolid) (PLGA)-Basis 3 Tage (links) sowie 9 Tage (rechts) nach Zellaussaat (Messbalken entspricht 200 μm (a) und (b) bzw. 50 μm (c) und (d))

Es konnte bereits gezeigt werden, dass unter den nicht-degradierbaren Materialien nicht nur das Material selbst sowie die Struktur der Scaffolds, sondern auch die Porengrößen einen entscheidenden Einfluss auf das Verhalten der Zellen ausüben.

Interessant ist darüber hinaus die Fragestellung, ob und in welchem Maße Zellen ins Innere des Scaffolds migrieren. Eine unzureichende Diffusion und damit eine mangelnde Nährstoffversorgung sowie Abtransport von Stoffwechselprodukten der Zellen im Scaffoldzentrum ist ein häufig vorkommendes Problem bei Geweberegenerationen unter Verwendung von Scaffolds. Histologische Untersuchungen nach Anfertigung von Schnitten geben uns hierbei Aufschluss.

Nach Abschluss aller *in vitro*-Untersuchungen wird das bestgeeignete Trägermaterial in Zellkultur vorbesiedelt und anschließend subkutan in ein Tiermodell eingebracht.

Die Regeneration eines kompletten Zahnes stellt einen vielversprechenden und hochinteressanten Forschungszweig im Bereich des Tissue Engineering dar; bis zur Anwendung am Patienten besteht jedoch noch erheblicher Forschungsbedarf.

Literatur:

Steindorff MM, Lehl H, Winkel A, Stiesch M. Innovative approaches to regenerate teeth by tissue engineering. *Archives of Oral Biology* 2014;59(2):158-166.

■ Projektleitung: Steindorff, Marina (Dr. rer. nat.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover, Universitätsklinikum RWTH Aachen, TU Dresden, Leibniz Universität Hannover; Förderung: BIOFABRICATION

Weitere Forschungsprojekte

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.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Genregulation und Differenzierung, Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599 TP D8

Analyse der antibakteriellen Wirkung und Biokompatibilität innovativer polykationischer Copolymerbeschichtungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599 TP D8

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.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Schaumann, Simone (Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Chemische Mikrobiologie, Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599 TP D8

Inflammatory responses and surface coatings of titanium implants affected by bacterial contamination in the rat periimplantitis model

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Sun, Jingqing (MDS), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: China Scholarship Council

Entwicklung eines In-vitro-Screening-Systems zur Analyse der Biokompatibilität von Implantat-Materialien

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Schaeske, Jörn (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover; Förderung: Biofabrication – Biokompatibilität / Zell-Testsysteme

Entwicklung eines Multispezies-Biofilm-Modells für die Evaluation von Oberflächenmodifikationen, -strukturierungen und Beschichtungen auf Biofilm-inhibierende Eigenschaften

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Andric, Nadine (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover, TWINCORE; Förderung: Biofabrication – Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

Entwicklung eines In-vivo-Modells zur Analyse implantatassoziiertes Infektionen und Immunreaktionen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Jongsthaphongpun, Katrin (M.Sc.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Neurochirurgie MHH; Förderung: Biofabrication – Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

Wechselwirkungen von humanen Zellen und bakteriellen Biofilmen an einem Implantat-Gewebe-Bakterien-Kokulturmodell

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Ingendoh, Alexandra (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover; Förderung: Biofabrication – Biokompatibilität / Zell-Testsysteme

Entwicklung und systematische Analyse neuartiger Implantatoberflächen hinsichtlich ihrer Wirkung auf bakterielle Biofilmbildung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Doll, Katharina (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover; Förderung: Biofabrication – Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

Einfluss von piezoaktiven Elementen auf Biofilmwachstum und Knochenzellbildung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Rath, Henryke (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Fachhochschule Hannover; Förderung: MARIO

Untersuchung der Biofilmentwicklung auf Polymer-beschichteten Implantaten und der korrespondierenden Entzündungsprozesse des periimplantären Gewebes im Rattenmodell

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Grischke, Jasmin (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: Industrieförderung Brasseler/Komet

Adhäsion, Proliferation und Differenzierung von dentalen Stammzellen auf diversen Scaffoldmaterialien

■ Projektleitung: Steindorff, Marina (Dr. rer. nat.), Gellermann, Eva (Dr. rer. nat.), Lehl, Helena, Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover; Förderung: Biofabrication – Biokompatibilität / Zell-Testsysteme

Etablierung eines In-vitro-Modells zur Untersuchung des Vordringens von Biofilmen an Implantatoberflächen mittels 4D-Mikroskopie

■ Projektleitung: Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Lange, Tineke; Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover; Förderung: Biofabrication – Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

Einfluss chronischer Mundinfektionen auf Seneszenz und vaskuläre Degeneration

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med. PhD), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: DFG-Einzelantrag-Nr. STI 184/5-1

Untersuchung des Einflusses von Carolacton und davon abgeleiteter Derivaten auf die Biofilmbildung verschiedener oraler Bakterienspezies

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kirschning, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Wagner-Döbler, Irene (Prof. Dr. rer. nat.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Leibniz Universität Hannover; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

Identifizierung von Biomarkern für die Diagnostik von periimplantären Infektionen

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.), Omar, Mohamed (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Unfallchirurgie, MHH; Förderung: AXIS-Forschungsstiftung, HiLF, MHH

Biomechanische Analysen zur Gestaltoptimierung dentaler Implantate

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Jörn, Daniela (Dipl.-Ing.); Förderung: Dentsply IH GmbH

In-vitro-Untersuchungen und Analysen nach der Methode der Finiten Elemente zur Belastbarkeit unterschiedlicher Implantat-Abutment-Verbindungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Förderung: Dentsply IH GmbH

Belastbarkeit von Zirkoniumdioxid-Implantat-Abutments - Einflüsse der Niedrigtemperaturdegradation sowie deren Prävention (PVD-Beschichtung der Abutmentoberfläche)

■ Projektleitung: Schaumann, Simone, Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Dentsply IH 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.); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Jendras, Michael (Dr. rer. nat.), Institut für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599

In-vitro-Untersuchung zum Randschlussverhalten von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Prof. 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 Y-TZP-Keramik mittels Atomkraftmikroskop (AFM)

■ Projektleitung: Stempel, Jürgen (Dr. rer. biol. hum.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: SFB 599, TP D12

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 (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen

Untersuchungen zum Verbund von Zirkoniumdioxid- und Verblendkeramiken

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (Prof. Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut 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 Belastbarkeit von Zirkoniumdioxidabutments unter dem Einfluss verschiedener Bearbeitungsszenarien

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Robens, Nina (Dipl.-Ing. M.Sc.); Förderung: Dentsply IH GmbH

Belastbarkeit von Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid unter Berücksichtigung der Unterstützungsstrukturen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (Prof. Dr. med. dent.), Sarafidou, Katia (Dr. med. dent.); Förderung: Institut Straumann AG, Basel/Schweiz, Straumann CAD/CAM GmbH, München, Forschungsgemeinschaft Dental e.V.

Bruchmechanische Untersuchungen an ZrO₂-Keramiken mit unterschiedlicher Einfärbung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Jendras, Michael (Dr. rer. nat.), Institut für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599, TP D12, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Metoxit, Thayngen/Schweiz

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

In-vitro Untersuchung zur Passgenauigkeit von indirekt hergestellten Kompositinlays im Vergleich zur CAD/CAM Herstellung

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent. PhD), Pott, Philipp (Dr. med. dent.), Rzasa Agnieszka, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); 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: Dentsply IH GmbH

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. Dr. PhD), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: BMBF gefördertes Projekt im IFB Tx

Bestimmung der mikrobiellen Diversität an periimplantitisch veränderten Implantaten mittels Pyrosequenzierung

■ Projektleitung: Schaumann, Simone, Ismail Fadi (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Dr. Dorka Stiftung

Untersuchungen zur Wirksamkeit des Sekundärmetaboliten Carolacton auf die bakterielle Biofilmbildung verschiedener oraler Streptokokken

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Andreas Kirschning (Prof. Dr. rer. nat), Institut für Organische Chemie; Leibniz Universität Hannover; Förderung: Sonderforschungsbereich BIOFABRICATION

Epidemiologische Studien zum Vorliegen der kranio-mandibulären Dysfunktion in der Bevölkerung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent. PhD); Kooperationspartner: Abteilung 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.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und

Gefäßchirurgie, MHH

Kiefergelenkschmerzen auf der Spur – Lebensqualität bei kranio-mandibulären Dysfunktionen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Medizinische Psychologie, MHH

Generierung einer pgaC-deletierten Mutante von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und Untersuchung des Einflusses der Mutation auf die Biofilmbildung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Buettner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Zelluläre Chemie, MHH

Biologische Interaktionen von Gold-Silber-Nanokolloiden

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Grade, Sebastian (Dipl. Biotechnol.); Kooperationspartner: Universität Duisburg-Essen

Originalpublikationen

Dittmer MP, Jacker-Guhr S. Dysgnathie der Angle-Klasse II: Transposition von 22 und 23. *ZM* 2013;103(14):23-39

Dittmer MP, Nensa M, Stiesch M, Kohorst P. Load-bearing capacity of screw-retained CAD/CAM-produced titanium implant frameworks (I-Bridge(R)2) before and after cyclic mechanical loading. *J Appl Oral Sci* 2013;21(4):307-313

Eberhard J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, Scherer R, Schmitz-Streit R, Langfeldt D, Stumpp N, Staufenbiel I, Schieffer B, Stiesch M. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals: a single-subject interventional study. *PLoS One* 2013;8(2):e55265

Eberhard J, Stiesch M, Kerling A, Bara C, Eulert C, Hilfiger-Kleiner D, Hilfiger A, Budde E, Bauersachs J, Kück M, Haverich A, Melk A, Tegtbur U. Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *J Clin Periodontol* 2014;41(1):31-37

Eberhard J, Stumpp N, Ismail F, Schnaidt U, Heuer W, Pichlmaier M, Kühn C, Haverich A, Stiesch M. The oral cavity is not a primary source for implantable pacemaker or cardioverter defibrillator infections. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:73-8090-8-73

Fuchslocher Hellemann C, Grade S, Heuer W, Dittmer MP, Stiesch M, Schwestka-Polly R, Demling AP. Three-dimensional analysis of initial biofilm formation on polytetrafluoroethylene in the oral cavity. *J Orofac Orthop* 2013;DOI: 10.1007/s00056-013-0174-8

Fullriede H, Timpe N, Borchers L, Stiesch M, Menzel H, Behrens P. Antibacterial Silica Nanoparticles with PH-Sensitive Release Properties as Fillers for Dental Composite Materials. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4097

Grade S, Eberhard J, Jakobi J, Winkel A, Stiesch M, Barcikowski S. Alloying colloidal silver nanoparticles with gold disproportionately controls antibacterial and toxic effects. *Gold Bull* 2013;DOI: 10.1007/s13404-013-0125-6

Grischke J, Müller-Heine A, Hülsmann M. The effect of four different irrigation systems in the removal of a root canal sealer. *Clin Oral Investig* 2013;DOI: 10.1007/s00784-013-1161-6

Jüttner F, Stiesch M, Ternes W. Biliverdin: the blue-green pigment in the bones of the garfish (*Belone belone*) and eelpout (*Zoarces viviparus*). *Eur Food Res Technol* 2013;236(6):943-953

Kanaan N, Winkel A, Stumpp N, Stiesch M, Lenarz T. Bacterial growth on cochlear implants as a potential origin of complications. *Otol Neurotol* 2013;34(3):539-543

Klebes S, Borchers L, Stiesch M, Eisenburger M. Belastbarkeit viergliedriger Brücken aus Zirkoniumdioxid und Metallkeramik. *ZWR* 2013;122(9):412-418

Kohorst P, Dittmer MP, Stiesch M. Enhancement of the adhesion between cobalt-base alloys and veneer ceramic by application of an oxide dissolving primer. *Dent Mater* 2013;29(12):1295-1302

Kuehn C, Orszag P, Burgwitz K, Marsch G, Stumpp N, Stiesch M, Haverich A. Microbial adhesion on membrane oxygenators in patients requiring extracorporeal life support detected by a universal rDNA PCR test. *ASAIO J* 2013;59(4):368-373

Marsch G, Mashaqi B, Burgwitz K, Bisdas T, Knigina L, Stiesch M, Haverich A, Kuehn C. Prevention of pacemaker infections with perioperative antimicrobial treatment: an in vitro study. *Europace* 2013;DOI: 10.1093/europace/eut222

Rahman A, Jackere-Guhr S, Staufenbiel I, Meyer K, Zupanic M, Hahnemann M, Lührs AK, Eberhard J. Anwendung von elaboriertem Feedback und einem Audience-Response-System in der zahnmedizinischen Ausbildung. *GMS Z Med Ausbild* 2013;30(3):Doc35

Schaefer AS, Bochenek G, Manke T, Nothnagel M, Graetz C, Thien A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufenbiel I, Wijmenga C, Eberhard J, Guzeldemir-Akakanat E, Cine N, Folwaczny M, Noack B, Meyle J, Eickholz P, Trombelli L, Scapoli C, Nohutcu R, Bruckmann C, Doerfer C, Jepsen S, Loos BG, Schreiber S. Validation of reported genetic risk factors for periodontitis in a large-scale replication study. *J Clin Periodontol* 2013;40(6):563-572

Scharenberg C, Eckardt A, Tiede C, Kreipe H, Hussein K. Expression of caspase 14 and filaggrin in oral squamous carcinoma. *Head Neck Pathol* 2013;7(4):327-333

Schrock P, Lüpke M, Seifert H, Borchers L, Staszyc C. Finite element analysis of equine incisor teeth. Part 1: Determination of the material parameters of the periodontal ligament. *Vet J* 2013;198(3):583-589

Staufenbiel I, Hauschild C, Kahl-Nieke B, Vahle-Hinz E, von Kodolitsch Y, Berner M, Bauss O, Geurtsen W, Rahman A. Periodontal conditions in patients with Marfan syndrome - a multicenter case control study. *BMC Oral Health* 2013;13(1):

Steindorff MM, Lehl H, Winkel A, Stiesch M. Innovative approaches to regenerate teeth by tissue engineering. *Arch Oral Biol* 2014;59(2):158-166

Winkel A, Wassmann M, Dempwolf W, Grade S, Menzel H, Stiesch M. Design of Antibacterial Copolymers for Implant Coatings. *Bio-med Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4064

Übersichtsarbeiten

Hussein K, Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients. *Pathobiology* 2013;80(6):289-296

Kohorst P. Innovative Materialien und Fertigungstechniken in aktuellen prothetischen Versorgungskonzepten. *DZZ* 2013;68:588-597

Abstracts

2013 wurden 27 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hallberg, Jonas (Dr. med. dent.): Quantitative Analyse der OSCEs eines Phantomkurses der Zahnerhaltung und Parodontologie.

Harbig, Sandra (Dr. med. dent.): Retrospektive Longitudinalstudie zur Überlebensrate von Implantat-getragenen festsitzenden Zahnersatz.

Herzog, Claudia (Dr. med. dent.): Röntgenologische Veränderungen bei Kiefergelenkpatienten unter besonderer Berücksichtigung des Kieferwinkelfortsatzes.

Ostermann, Karoline (Dr. med. dent.): Analyse der Adhäsion oralpathogener Bakterien auf mikro- und nanostrukturierten Implantatabutmentoberflächen.

Slawik, Sabina (Dr. med. dent.): Einfluss von Probiotika auf die Entwicklung einer experimentellen Gingivitis.

Master

Kümbet, Cevat (M.Sc.): Spannungs- und Verformungsanalyse eines schräg belasteten Dentalimplantats mit Hilfe der Methode der finiten Elemente.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.): Vizepräsident der DGPro (Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien), Sprecher des Forschungsverbundes BIOFABRICATION for NIFE, Vorstandsmitglied NIFE (Niedersächsisches Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung), Mitglied im Direktorium des Forschungsverbundes Crossbit, Mitglied des Richtlinienausschusses VDI 5701 Biomaterialien in der Medizintechnik, Editor in chief: *BioNanoMaterials*, 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, Gutachter für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, 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 Kommission der MHH, Vorsitzender der Kommission für Frauenförderung und Gleichstellung, Mitglied des Kompetenzzentrums für geschlechtersensible Medizin an der MHH.

Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.): Reviewer für peer-reviewed Journals: *Journal of Clinical Periodontology*, *Clinical Oral Investigations*, *Archives of Oral Biology*, *Zeitschrift für Medizinische Ausbildung*.

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*, *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*; Gutachter für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied des PEERS (Platform for exchange of Experience, Education, Research and Science).

Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent, PhD): Reviewer für *Journal of Physical Chemistry*, *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.: 0511/532-4815 • E-Mail: Geurtsen.Werner@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/269.html

■ Keywords: Zahnerhaltung

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 u.a. über ein Zellkultur- und Molekularbiologielabor.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zu zytotoxischen und gentoxischen Effekten von zahnärztlichen Polymerisationsinitiatoren in der Zellkultur

Zahnärztliche Composite setzen nach der Polymerisierung neben (Ko)Monomeren insbesondere auch Initiatoren und Koinitiatoren in die Mundhöhle frei. Diese Initiatoren sind entscheidend für die Initiierung und die Progression der Polymerisierungsreaktion, die zur gewünschten Aushärtung dieser Biomaterialien führt. Lichthärtende Composite enthalten als Initiator am häufigsten Campherchinon (CQ). Daneben findet der Koinitiator Dimethyl-p-toluidin (DMT) breite Anwendung. Das gentoxische und toxikologische Verhalten dieser organischen Inhaltsstoffe ist bisher kaum bekannt. Low dose-Konzentrationen des Initiators allein oder in Kombination mit DMT beeinflussen in verschiedenen Zelltypen die zelluläre Redoxhomöostase. Dies kann zu massiven Funktionsstörungen innerhalb der betroffenen Zellen und demzufolge im Gewebe führen.

Die Beeinflussung von humanen Zellen durch CQ und DMT sind bislang kaum untersucht worden. Ziel unseres Projektes war, experimentell zu untersuchen, ob CQ allein und in Kombination mit DMT in verschiedenen oralen Zielzellen die Stabilität der genomischen DNA beeinträchtigt und/oder über apoptotische Vorgänge den Zelltod induzieren kann. Die Apoptose ist ein wichtiger Mechanismus unter anderem zur Erhaltung der Gewebshomöostase und der Entfernung von Zellen mit Genomdefekten, so dass einer Etablierung von Mutationen entgegengewirkt wird. Schließlich wollten wir wissen, ob sich die zellulären Reaktionen auf die durch CQ/DMT induzierte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) zurückführen lassen.

Die Identifizierung und Aufklärung zytotoxischer/gentoxischer Wirkmechanismen von Initiatoren/Akzeleratoren ist für die Einschätzung von klinischen Risiken und für die Entwicklung biokompatibler Alternativen zu den bisher klinisch verwendeten Kunststoff-modifizierten Biomaterialien sehr wichtig.

Methoden: Die schnelle, akute Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) wurde fluoreszenzspektrometrisch mit Hilfe des Fluoreszenzfarbstoffes Dichlorodihydrofluorescein (DCFH) in Mikrotiterplatten bestimmt.

Der Nachweis von Genschäden und oxidativen Modifikationen durch CQ (0,5 - 2,5 mM) wurde an humanen oralen Gingivafibroblasten (HGF) unter Verwendung des Comet Assays untersucht, eine sensitive Methode zum Nachweis von DNA-Strangbrüchen und alkalilabilen Stellen auf Einzelzellniveau. Die DNA-Schäden werden durch Wanderung im

elektrischen Feld als Kometenschweif dargestellt. Eine mit dem Enzym 8-Hydroxyguanin DNA-Glykosylase (hOGG1) modifizierte Form des Comet Assays erkennt in der DNA zusätzlich 8-Oxoguanin, das ein spezifischer Marker für oxidativ geschädigte (modifizierte) DNA ist. Als Maß der DNA-Schädigung wird der Tail Moment (TM) im nicht-modifizierten und Enzym modifizierten Comet Assay verwendet.

Die Induktion apoptotischer Vorgänge durch CQ/DMT wurde in humanen oralen Keratinozyten (OKF6/TERT2) untersucht. Dazu wurden drei Methoden verwendet, die unterschiedliche zeitliche Phasen der Apoptose identifizieren. Die Apoptose-typische Aktivierung der Effektorcaspasen 3/7 wurde durch Messung des Umsatzes eines Caspase-spezifischen Substrates im Lumineszenzplattenreader und die während der Apoptose stattfindende Umlagerung von Phosphatidylserin in der Zellmembran im Durchflusszytometer (Annexin/PI-Assay) zu verschiedenen Zeiten der Behandlung (3h, 5h, 10h, 24h) quantifiziert. Eines der späten und unumkehrbaren Kennzeichen der Apoptose ist häufig die DNA-Fragmentierung (DNA laddering) in etwa gleich große Fragmente von 185 bp bis 220 bp. Diese wurden gelelektrophoretisch aufgetrennt und bei UV-Licht mit Hilfe eines PC-gestützten Bildanalysesystems qualitativ nachgewiesen.

Ergebnisse: CQ (0,5 – 2,5 mM) induzierte schnell (90 min) und konzentrationsabhängig die Bildung von ROS in beiden Zelltypen.

Bei HGF konnte nach einer Inkubationszeit von 3 h im Comet Assay eine signifikante Erhöhung des TM nach Behandlung mit 2,5 mM CQ nachgewiesen werden. Bei niedrigeren Konzentrationen konnten ebenfalls DNA-Schäden beobachtet werden, welche aber deutlich seltener und geringer ausgeprägt waren. Der Enzym-modifizierte Comet Assay zeigte im Vergleich zum nicht modifizierten Assay eine signifikante Erhöhung des TM, die auf die Bildung von 8-Oxoguanin zurückzuführen ist (TM/TM + Enzym: 0,5 mM CQ: $1,17 \pm 0,63/ 2,15 \pm 0,35$; 1,25 mM CQ: $1,45 \pm 0,34/ 3,15 \pm 0,37$; 2,5 mM CQ: $3,03 \pm 0,37/ 5,93 \pm 0,43$; $p < 0,05$, paired t-Test) (Abb. 1).

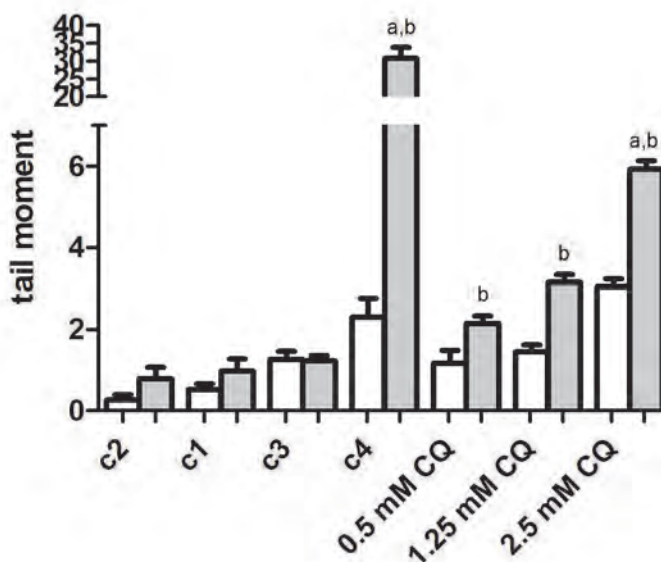


Abb. 1: Enzym-modifizierter Comet Assay bei humanen oralen Gingivafibroblasten. Weiße Balken: TM ohne Enzym, graue Balken: TM mit Enzym hOGG1. c1: Lösungsmittelkontrolle (0,5% EtOH), c2: Medium Kontrolle, c3 Ethylmethansulfonat (Positivkontrolle: Comet Assay), c4: Kaliumbromat (Positivkontrolle: Enzym-modifizierter Comet Assay). Angegeben sind der Mittelwert \pm Standardabweichung. a: signifikante Unterschiede zu c1 (ANOVA, Bonferroni Multiple Comparison Test), b: signifikante Unterschiede zwischen +/- Enzym (paired T-test).

Somit konnten CQ induzierte oxidative Modifikationen der DNA nachgewiesen werden, die sich auf die durch CQ induzierte intrazelluläre Bildung von ROS zurückführen lassen. Diese Modifikationen der DNA können zu Mutationen oder zum Zelltod durch Nekrose oder Apoptose führen.

In OKF6/TERT2-Zellen induzierte 2,5 mM CQ den apoptotischen Zelltod. Bereits nach einer Inkubationszeit von 10 h erfolgte eine signifikante Induktion der Caspase 3/7-Aktivität in den oralen Keratinozyten. Nach einer 24-stündigen Behandlung konnte außerdem die Externalisierung von Phosphatidylserin an den äußeren Zellmembranen in 16% der Zellen (Abb. 2) und gleichzeitig eine Apoptose-typische Fragmentierung der genomischen DNA in einem Teil der behandelten Zellkultur qualitativ nachgewiesen werden. Die Induktion von Apoptose wurde durch die Koinkubation mit dem Antioxidans Glutathion (GSH) verhindert, dass die CQ-induzierte Bildung von ROS signifikant senkte (Abb. 2).

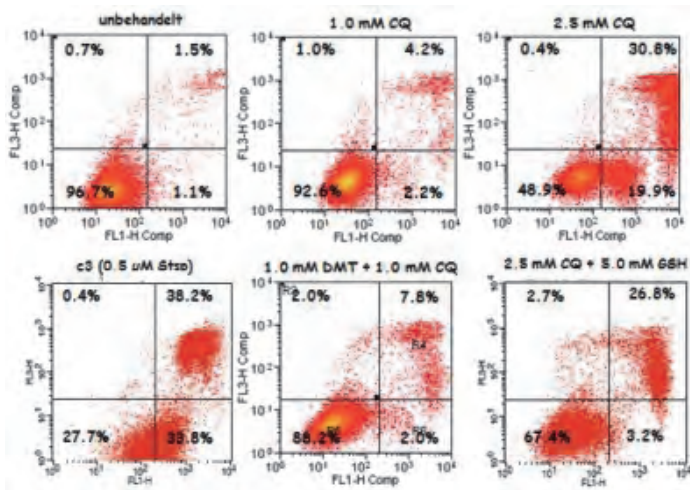


Abb. 2: Externalisierung von Phosphatidylserin bei oralen Keratinozyten (OKF6/TERT2). Die Zellen wurden 24h mit CQ (1,0 mM; 2,5 mM) allein und in Kombination mit 1,0 mM DMT bzw. 5,0 mM Glutathion (GSH) behandelt. Als Kontrollen dienten unbehandelte (oben links, Negativkontrolle) und mit 0,5 μM Staurosporin behandelte Zellen (unten links, Positivkontrolle). Abgebildet sind repräsentative Dot Blots nach Annexin V-FITC/PI Färbung. Quadranten: unten links: vitale Zellen, unten rechts: apoptotische Zellen, oben links/rechts: tote Zellen.

Dieses Ergebnis zeigt, dass die Zellen den apoptotischen Zelltod bei erhöhtem oxidativen Stress einleiten. Interessanterweise erzeugte eine Koinkubation von 1 mM CQ mit DMT keine Apoptose, obwohl die durch diese Kombination induzierte intrazelluläre ROS-Bildung mit der durch 2,5 mM CQ quantitativ vergleichbar war. Da also ein Anstieg der ROS-Bildung nicht zwangsläufig zu einer Induktion von Apoptose führte, vermuten wir, dass die Art der entstehenden ROS dabei eine wesentliche Rolle spielt.

Die bisherigen Ergebnisse belegen, dass CQ Gentoxizität induziert aber auch Signalwege für den programmierten Zelltod aktiviert. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob die induzierten DNA-Schäden in Form von Mutationen etabliert werden.

■ Projektleitung: Volk, Joachim (Dr. rer. nat.), Leyhausen, Gabriele (Dr. rer. nat.), Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.), Wessels, Miriam (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Zahnputzsystematik und -technik für die Verbesserung der Zahn- und Mundhygiene bei Recall-Patienten

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, Karen (Dr. med. dent.)

Zahnärztliche Gesundheitsfrüherkennung - ein Begleitprojekt von "Pro Kind-Niedersachsen/Bremen

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Herrmann, Peggy (Dr. med. dent.), Meyer, Karen (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Pro Kind-Niedersachsen/Bremen

Effektivität einer "Waschzahnbürste" in der dentalen Plaquekontrolle

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, Karen (Dr. med. dent.), Niehus, Kira (Zahnarzt)

Die Rolle des intraläsionalen Granulationsgewebes in der regenerativen Parodontalchirurgie

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Weinspach, Knut (Dr. med. dent.), Staufenberg, Ingmar (Dr. med. dent.)

Zahnärztliche Gesundheitsfrüherkennung - Beginn vor der Schwangerschaft

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, Karen (Dr. med. dent.)

Experimentelle Studie zur Karieswirksamkeit eines neuen Aktivstoffs der Firma Honeywell

■ Projektleitung: Leyhausen, Gabriele (Dr.rer.nat.); Kooperationspartner: Werner, Christian (Dr.), Firma Honeywell Specialty Chemicals Seelze GmbH; Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Andreadis D, Bakopoulou A, Leyhausen G, Epivatianos A, Volk J, Markopoulos A, Geurtsen W. Minor salivary glands of the lips: a novel, easily accessible source of potential stem/progenitor cells. *Clin Oral Investig* 2013;DOI: 10.1007/s00784-013-1056-6

Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Koidis P, Geurtsen W. Comparative characterization of STRO-1neg/CD146pos and STRO-1pos/CD146pos apical papilla stem cells enriched with flow cytometry. *Arch Oral Biol* 2013;58(10):1556-1568

Bochenek G, Häsler R, El Mokhtari NE, König IR, Loos BG, Jepsen S, Rosenstiel P, Schreiber S, Schaefer AS. The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10. *Hum Mol Genet* 2013;22(22):4516-4527

De Munck J, Luehrs AK, Poitevin A, Van Ende A, Van Meerbeek B. Fracture toughness versus micro-tensile bond strength testing of adhesive-dentin interfaces. *Dent mater* 2013;29(6):635-644

De Munck J, Mine A, Vivan Cardoso M, Van Landuyt KL, Lühns AK, Poitevin A, Hanabusa M, Kuboki T, Van Meerbeek B. Hydrolytic stability of three-step etch-and-rinse adhesives in occlusal class-I cavities. *Clin Oral Investig* 2013;17(8):1911-1918

Dittmer MP, Jacker-Guhr S. Dysgnathie der Angle-Klasse II: Transposition von 22 und 23. *ZM* 2013;103(14):23-39

Eberhard J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, Scherer R, Schmitz-Streit R, Langfeldt D, Stumpp N, Staufenberg I, Schieffer B, Stiesch M. Experimental gingivitis induces systemic

inflammatory markers in young healthy individuals: a single-subject interventional study. *PLoS One* 2013;8(2):e55265

Lühns AK, De Munck J, Geurtsen W, Van Meerbeek B. Does inhibition of proteolytic activity improve adhesive luting? *Eur J Oral Sci* 2013;121(2):121-131

Meyer K, Khorshidi-Böhm M, Geurtsen W, Günay H. An early oral health care program starting during pregnancy-a long-term study-phase V. *Clin Oral Investig* 2013;DOI: 10.1007/s00784-013-1059-3

Müller WEG, Schröder HC, Schlossmacher U, Neufurth M, Geurtsen W, Korzhnev M, Wang X. The enzyme carbonic anhydrase as an integral component of biogenic Ca-carbonate formation in sponge spicules. *FEBS Open Bio* 2013;3:357-362

Rahman A, Jacker-Guhr S, Staufenberg I, Meyer K, Zupanic M, Hahnemann M, Lühns AK, Eberhard J. Anwendung von elaboriertem Feedback und einem Audience-Response-System in der zahnmedizinischen Ausbildung. *GMS Z Med Ausbild* 2013;30(3):Doc35

Rahman A, Jacker-Guhr S, Staufenberg I, Meyer K, Zupanic M, Hahnemann M, Lühns AK, Eberhard J. Use of elaborate feedback and an audience-response-system in dental education. *GMS Z Med Ausbild* 2013;30(3):Doc35

Schaefer AS, Bochenek G, Manke T, Nothnagel M, Graetz C, Thien A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufenberg I, Wijmenga C, Eberhard J, Guzeldemir-Akcanat E, Cine N, Folwaczny M, Noack B, Meyle J, Eickholz P, Trombelli L, Scapoli C, Nohutcu R, Bruckmann C, Doerfer C, Jepsen S, Loos BG, Schreiber S. Validation of reported genetic

risk factors for periodontitis in a large-scale replication study. J Clin Periodontol 2013;40(6):563-572

Shehata M, Durner J, Eldenez A, Van Landuyt K, Styllou P, Rothmund L, Hickel R, Scherthan H, Geurtsen W, Kaina B, Carell T, Reichl FX. Cytotoxicity and induction of DNA double-strand breaks by components leached from dental composites in primary human gingival fibroblasts. Dent Mater 2013;29(9):971-979

Staufenbiel I, Hauschild C, Kahl-Nieke B, Vahle-Hinz E, von Kodolitsch Y, Berner M, Bauss O, Geurtsen W, Rahman A. Periodontal conditions in patients with Marfan syndrome - a multicenter case control study. BMC Oral Health 2013;13(1):

Staufenbiel I, Weinspach K, Förster G, Geurtsen W, Günay H. Periodontal conditions in vegetarians: a clinical study. Eur J Clin Nutr 2013;67(8):836-840

Stegemann A, Jacker-Guhr S, Geurtsen W, Lührs AK. Beeinflussen temporäre Zemente die Haftkraft von Adhäsivsystemen? Dtsch Zahnärztl Zschr 2013;68(1):19-29

Suyama Y, Lührs AK, De Munck J, Mine A, Poitevin A, Yamada T, Van Meerbeek B, Cardoso MV. Potential smear layer interference with bonding of self-etching adhesives to dentin. J Adhes Dent 2013;15(4):317-324

Weinspach K, Staufenbiel I, Memenga-Nicksch S, Ernst S, Geurtsen W, Günay H. Level of information about the relationship between diabetes mellitus and periodontitis - results from a nationwide diabetes information program. Eur J Med Res 2013;18(1):6

Buchbeiträge, Monografien

Herrmann P, Meyer K, Günay H. Zahn- und Mundgesundheit von Mutter und Kind - ein vernachlässigtes Thema in den Frühen Hilfen. In: Brand T, Jungmann T [Hrsg.]: Kinder schützen, Familien stärken. Erfahrungen und Empfehlungen für die Ausgestaltung Früher Hilfen aus der „Pro Kind“-Praxis und -Forschung. Weinheim [u.a.]: Beltz Juventa, 2013. S. 183-202 (Edition Sozial)

Abstracts

2013 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Fricke, Ulrich Stephan (Dr. med. dent.): Periodontal status of HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy compared to HIV-therapy naive patients: a case control study.

Görmann, Barbara (Dr. med.): Reparatur von Siloranen nach verschiedenen Oberflächenbehandlungen und künstlicher Alterung durch Thermocycling.

Hauschild, Christian Joachim Adalbert (Dr. med. dent.): Parodontale Aspekte beim Marfan-Syndrom.

Iversen, Robin Michael (Dr. med. dent.): Kompositreparatur: Einfluss unterschiedlicher Vorbehandlungsmethoden auf die Verbundkraft.

Rang, Sebastian Peter (Dr. med. dent.): Eine fallkontrollierte Studie zur Prävalenz von Pulpakalkifikationen bei Patienten mit Marfan-Syndrom.

Wissenschaftspreise

Günay, H, Meyer K.: Wrigley Prophylaxe Preis, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) Marburg, Wissenschafts-Studie "Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung beginnt in der Schwangerschaft - eine Langzeitprävention".

Auszeichnungen

Günay, H (Prof. Dr. med. dent.): DGParo-Spezialist für Parodontologie ernannt durch die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V.; Aufgeführt in Ärzteliste 2013, Top Mediziner 2013 FOCUS Deutschlands größte Ärzte-Bewertung, Urkunde durch BURDA NEWS GROUP.

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.

Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.): Editorial Board Mitgliedschaften "Clinical Oral Investigations", Gründungs-Mitschriftleiter der Zeitschrift "Clinical Oral Investigations", Journal of Biomedical Materials Research, B. Applied Biomaterials.

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

- Keywords: perioperative Medizin, kardiovaskuläre Forschung, Biomarker, Schmerzforschung, Neurowissenschaften, Gerinnungsforschung

Forschungsprofil

Die Herausforderungen der perioperativen Medizin sind signifikant und werden in den kommenden Jahrzehnten noch exponentiell wachsen. Im Mittelpunkt dieses Problems steht der älter werdende Patient mit zunehmenden Komorbiditäten, der sich immer invasiveren Eingriffen unterzieht und daher öfter schwere perioperative Komplikationen erleidet.

Die wissenschaftliche Schwerpunktschärfung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in die Bereiche Neurowissenschaften, kardiovaskuläre und Entzündungsforschung, sowie perioperative Gerinnungsforschung wurden vor diesem Hintergrund weiter voran getrieben. Unsere Projekte sind auf translationale Ansätze ausgerichtet, die das übergeordnete Ziel verfolgen, die Versorgung unserer Patienten zu verbessern. Die Arbeitsgruppen der Abt. 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 werden in den thematischen Schwerpunkten verfolgt. Im Bereich Inflammations- und Transplantationsforschung beschäftigen sich die Gruppen mit dem akuten Lungenversagen und der Atemwegssicherung, der Kinderanästhesie, und der kardiovaskulären Inflammationsforschung. Hier sind einige große klinische Studien angesiedelt. Ein herausragendes Beispiel ist die Studie EMMAperiop, die an 11.500 Patienten deutschlandweit das perioperative Management von Begleitmedikamenten auf den Prüfstand stellt. Daneben wird aber auch eine große Biobank (inzwischen 700 Patienten) zur Identifikation von Biomarkern für postoperative Komplikationen aufgebaut, aus der das erste Manuskript unten genauer vorgestellt wird.

Die AG Kinderanästhesie hat entscheidend zur Entwicklung und Zulassung neuartig zusammengesetzter Infusionslösungen beigetragen. Die Effekte dieser Lösung werden 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 grundlagen-orientierten und in klinischen Studien bearbeitet. Im Schwerpunkt perioperative Gerinnungsforschung werden einerseits klinische Studien zur Überprüfung der Effektivität von gerinnungsaktiven Pharmaka durchgeführt, um verbesserte Strategien entwickeln zu können, die zukünftig Transfusionen von Blutprodukten reduzieren könnten, aber andererseits auch die Effekte von chirurgischen Eingriffen und anästhesiologischen Strategien auf die Thrombozytenfunktion untersucht. Der Bereich Neurowissenschaften gliedert sich in vier thematische Bereiche: Chronifizierung von Schmerzen, klinisches Neuromonitoring, die grundlagenorientierte Aufklärung der Mechanismen analgetisch und anästhetisch 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, dass sich um die Verbesserung der Sicherheit unserer kränker und älter werdenden Patienten bemüht.

Forschungsprojekte

Perioperative Spiegel und Spiegelveränderungen des hochsensitiv bestimmten Troponin T sind mit dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen bei gefäßchirurgischen Patienten assoziiert

Patienten mit vorher bestehenden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems haben ein erhöhtes Risiko im Umfeld großer Operationen Herzinfarkte und Schlaganfälle zu erleiden. In Deutschland muss mit 15.000 solchen perioperativen Infarkten pro Jahr gerechnet werden. Die Behandlung eines Infarktes kurz nach einer Operation ist schwierig, weil die mit der Therapie einhergehende Hemmung der Blutgerinnung und Plättchenfunktion mit einem stark erhöhten Blutungsrisiko vergesellschaftet ist. Auch die Diagnose ist schwierig, weil sich Infarkte in dieser Phase oft nicht mit den typischen Symptomen präsentieren. Daher ist die präoperative Erkennung und Prävention solcher Ereignisse wichtig, beruht aber bis heute vor allem auf klinischen, also anamnestischen Informationen. Die European society of Cardiology hat in ihrer universellen Definition des Herzinfarktes und in ihren Leitlinien zur Behandlung des Nicht-St-Hebungs-Infarktes Veränderungen der Plasmaspiegel von Troponin T als ein sehr wichtiges Kriterium für die Diagnose festgelegt. Im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurde untersucht, ob eine Bestimmung des Troponin T (hs-cTnT) mit den seit kurzer Zeit zur Verfügung stehenden hochsensitiven Assays eine bessere Erkennung von Risikopatienten und eine bessere Vorhersage von Risiken erlaubt.

Dazu wurden 455 Patienten, die sich zwischen 2008 und 2011 einer offenen Operation der Aorta oder der großen peripheren Gefäße unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen. Ihnen wurde präoperativ und 24h postoperativ Blut entnommen um hs-cTnT zu bestimmen. Anschließend wurde für 30 Tage verfolgt, ob ein Myokardinfarkt oder eine Myokardischämie aufgetreten wären.

Aus den prä- und postoperativen hs-cTnT-Werten wurden verschiedene Parameter abgeleitet, die die Veränderungen der Spiegel beschreiben. Prä- und Postoperative hs-cTnT-Spiegel waren bei einer großen Anzahl von Patienten messbar und erhöht. Ein großer Anteil der Patienten hatte bereits vor der Operation einen hs-cTnT-Spiegel, der oberhalb der Referenzwerte lag, ohne dass die Patienten symptomatisch gewesen wären. Über die ersten postoperativen 24h hinweg stiegen die Spiegel signifikant. Das Maß der hs-cTnT-Veränderung war größer in Patienten, die eine Komplikation im Sinne eines Myokardinfarktes erlitten als in denen, die das nicht taten. Vorerkrankungen wie ein Diabetes, eine Herzinsuffizienz, COPD oder eine Koronare Herzkrankheit wiesen eine Assoziation mit einem großen Maß an hs-cTnT-Veränderung auf. In einem multivariaten Modell waren aber nur Herz- und Niereninsuffizienz signifikant assoziiert. Diese Vorerkrankungen sind auch die Bestandteile des klinisch gebräuchlichen Scores zur Risikovorhersage (Revised Cardiac Risk Index). Werden die hs-cTnT-Veränderungen mit dem RCRI kombiniert ergibt sich eine signifikant verbesserte Risikovorhersage, die dazu führt, dass vom RCRI falsch als Risiko-Patienten eingestufte Patienten richtig in die Gruppe der Patienten ohne Risiko reklassifiziert werden.

Die in dieser Studie erhobenen Befunde können zukünftig dabei unterstützen Patienten zu identifizieren, die von einer präventiven Maßnahme vor einer Operation oder einer engmaschigeren Überwachung auf einer Intensivstation profitieren. Die Biobank wird derzeit weiter auf vielversprechende Biomarker-Kandidaten hin untersucht.

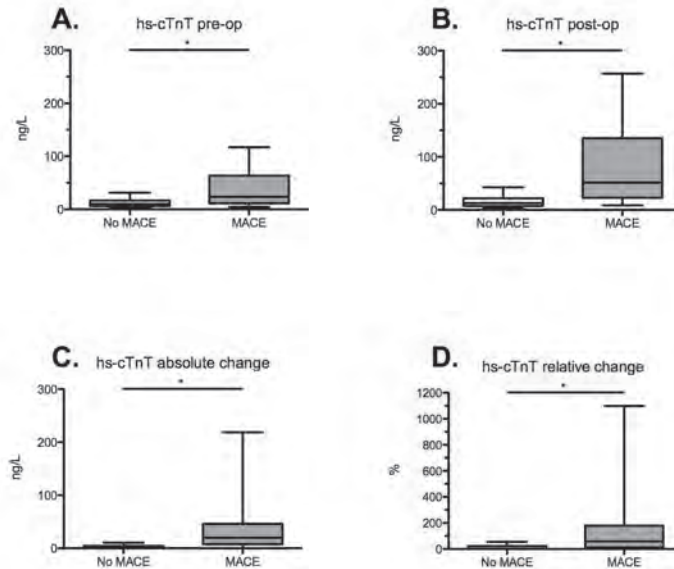


Abb. 1: hs-cTnT-Messungen, gruppiert nach dem Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen. Die Daten sind als Boxplots dargestellt (Box: 25/75 Perzentile, Whisker 10/90.-Perzentile) Patienten mit einer Komplikation hatten erhöhte hs-cTnT-Werte, die postoperativ anstiegen.

Association of hs-cTnT absolute change and MACE

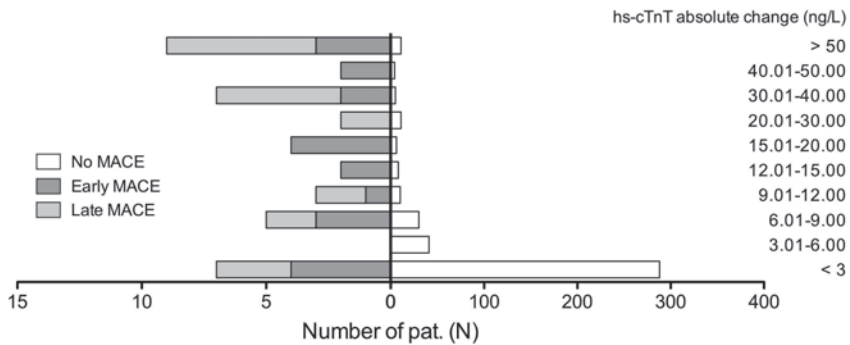


Abb. 2: Prävalenz von hs-cTnT-Veränderungen. Patienten mit einer Komplikation hatten keine Veränderung des hs-cTnT. Die Verteilung der absoluten hs-cTnT-Veränderungen unter Patienten, die eine Komplikation erlitten, zeigt, dass die Tatsache einer hs-cTnT-Veränderung mehr als ihre Grössenordnung mit dem Auftreten einer Komplikation assoziiert sind. Der Zeitpunkt der Komplikation ist gehäuft in den ersten vier Tagen, aber es treten auch spätere Fälle auf.

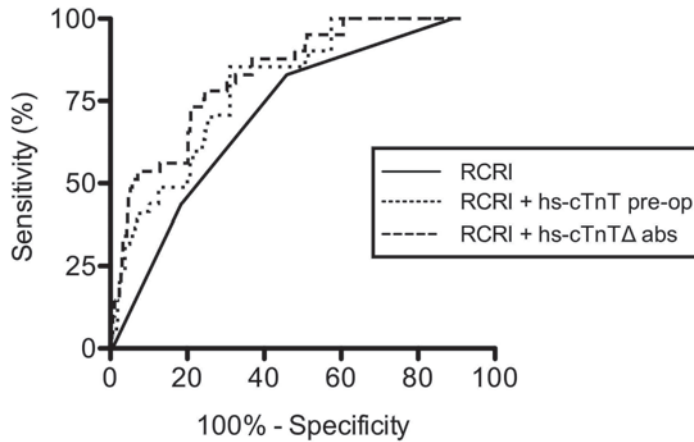


Abb. 3: Die Receiver Operating Curve_Analyse zeigt eine signifikante Vergrößerung der Fläche unter der Kurve, wenn zusätzlich zum RCRI hs-cTnT-Veränderungen in die Berechnung mit einbezogen wurden.

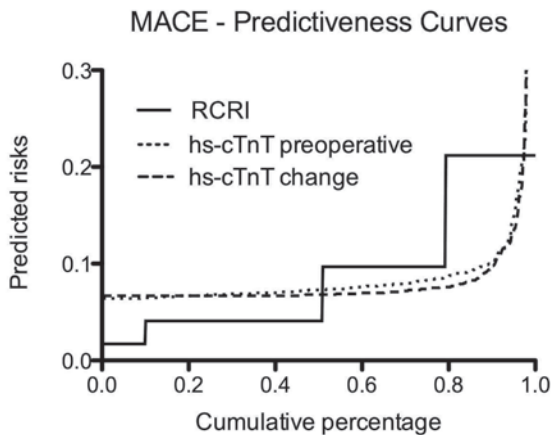


Abb. 4: Predictiveness-Kurven. Die Akuratheit der Vorhersage von kardiovaskulären Komplikationen wird durch hs-cTnT-Werte signifikant verbessert, was sich auch in einer Verbesserung des Netto-Reklassifizierungs-Indexes nach Pencina zeigt.

■ Projektleitung: Gillmann, Hans-Jörg, Theilmeier, Gregor; Kooperationspartner: Teebken, Omke E. (Prof. Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Lichtenhagen, R. (Prof. Dr.), Institut für Klinische Chemie; Förderung: MHH

Weitere Forschungsprojekte

The use of rheumascan in CRPS

■ Projektleitung: Bernateck, Michael (PD Dr.); Förderung: Mivenion, Berlin; MHH-plus-Stiftung

Modifikation des Schmerzrezeptors TRPA1 durch reaktive Mediatoren als möglicher Mechanismus für prolongierte Aktivierung und Sensibilisierung

■ Projektleitung: Eberhardt, Mirjam (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

Gerinnungsmanagement bei Polytrauma-Patienten

■ Projektleitung: Hanke, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Michaela (Dr.), Klinik für Unfallchirurgie; Förderung: CSL Behring

Analgetika-Gebrauch bei Marathonläufern - Eine weltweite Umfrage

■ Projektleitung: Hanke, Alexander (Dr.)

Retrospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung von Beriplex P/N bei chirurgischen Patienten mit Leberinsuffizienz

■ Projektleitung: Johanning, Kai (Dr.); Förderung: CSL Behring

Bubble formation in decompression diving study (BUDDY-Projekt)

■ Projektleitung: Jüttner, Björen (PD Dr.); Schlorhauser Celia; Kooperationspartner: DAN Europe Foundation; Bundeslehr- und Forschungsstätte (BLFS) der Deutschen Lebens-Rettungs-Gesellschaft e.V.

Targeting TRP-channels other than TRPV1 for topical analgesia by induction of neurotoxicity

■ Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: IASP

Akkreditierung von Kliniken für die Behandlung von ARDS ohne ECMO - ein Projekt im Rahmen des ARDS Netzwerkes Deutschland

■ Projektleitung: Raymondos, Konstantinos (PD Dr.); Kooperationspartner: Henkel. J. (Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München

Epilepsietypische EEG-Aktivität bei Inhalationsanästhesie

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr.); Schultz, Arthur (PD Dr. Dr.); Förderung: Rudolf-Frey-Gesellschaft

Intraoperative Wärmetherapie bei Neugeborenen und Säuglingen

■ Projektleitung: Sumpelmann, Robert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Eich, Christoph (PD Dr.), Kinderklinik auf der Bult; Mader, Thomas (Dr.), St. Elisabeth-Krankenhaus, Halle, Fischer, Thomas (Dr.), Kinderklinik Park Schönfeld, Kassel, Bräuer, Anselm (Prof. Dr.), Universitätsklinik Göttingen; Förderung: Wirtschaft

Gewebespeicherung und Beeinflussung der Nierenfunktion durch Hydroxyäthylstärke

■ Projektleitung: Sumpelmann, Robert (Prof. Dr.), Witt, Lars (Dr.); Kooperationspartner: Tiermedizinische Hochschule Hannover; Förderung: Wirtschaft

Feldstudie zur Evaluation neuer biochemischer und neuer Infektions-Marker für die Vorhersage klinisch relevanter Infektionen bei Intensivtherapie-Patienten

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.), Suchodolski, Klaudiusz (Dr.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Mikrobiologie/MHH, Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.), Klinische Chemie, MHH, Tiemann, Carsten (Dr.), Labcon

OWL GmbH; Förderung: Abbott Arzneimittel GmbH

CSL-111 (reconstituted high-density lipoprotein, rHDL) for perioperative plaque stabilization

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.), Larmann, Jan (Dr. PhD); Förderung: CSL Behring

Originalpublikationen

Anaraki PK, Patecki M, Larmann J, Tkachuk S, Jurk K, Haller H, Theilmeier G, Dumler I. Urokinase Receptor Mediates Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells and Vascular Calcification via the Complement C5a Receptor. *Stem Cells Dev* 2014;23(4):352-362

Calmer S, Ferkau A, Larmann J, Johannig K, Czaja E, Hagl C, Echtermeyer F, Goudeva L, Heuft HG, Theilmeier G. Desmopressin (DDAVP) improves recruitment of activated platelets to collagen but simultaneously increases platelet endothelial interactions in vitro. *Platelets* 2014;25(1):8-15

Coldewey SM, Khan AI, Kapoor A, Collino M, Rogazzo M, Brines M, Cerami A, Hall P, Sheaff M, Kieswich JE, Yaqoob MM, Patel NS, Thiernemann C. Erythropoietin attenuates acute kidney dysfunction in murine experimental sepsis by activation of the beta-common receptor. *Kidney Int* 2013;84(3):482-490

Coldewey SM, Rogazzo M, Collino M, Patel NS, Thiernemann C. Inhibition of IkappaB kinase reduces the multiple organ dysfunction caused by sepsis in the mouse. *Dis Model Mech* 2013;6(4):1031-1042

de la Roche J, Eberhardt MJ, Klinger AB, Stanslowsky N, Wegner F, Koppert W, Reeh PW, Lampert A, Fischer MJ, Leffler A. The molecular basis for species-specific activation of human TRPA1 protein by protons involves poorly conserved residues within transmembrane domains 5 and 6. *J Biol Chem* 2013;288(28):20280-20292

Dieck T, Koppert W. Deklaration von Helsinki zur Patientensicherheit in der Anästhesiologie - Teil 9: Empfehlungen zur Organisation des klinischen Atemwegsmanagements. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48(10):600-607

Dingemann C, Ure BM, Suempelmann R. Reply to the letter to the editor on: Use of bronchial blockers for single-lung ventilation in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(4):332-0033-1348061. Epub 2013 Jun 4

Eberhardt M, Nakajima J, Klinger AB, Neacsu C, Hühne K, O'Reilly AO, Kist AM, Lampe AK, Fischer K, Gibson J, Nau C, Winterpacht A, Lampert A. Inherited Pain: Sodium Channel Nav1.7 A1632T Mutation Causes Erythromelalgia Due to a Shift of Fast Inactivation. *J Biol Chem* 2014;289(4):1971-1980

Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Penuelas O, Abaira V, Raymondos K, Rios F, Nin N, Apezteguia C, Violi DA, Thille AW, Brochard L, Gonzalez M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Pelosi P, Soto L, Tomicic V, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow HH, Zeggwagh AA, Anzueto A. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(2):220-230

Ferkau A, Ecklebe S, Jahn K, Calmer S, Theilmeier G, Mischke R. A dynamic flow-chamber-based adhesion assay to assess canine platelet-matrix interactions in vitro. *Vet Clin Pathol* 2013;42(2):150-156

Ferkau A, Gillmann HJ, Mischke R, Calmer S, Ecklebe S, Abid M, Minde JW, Echtermeyer F, Theilmeier G. Infection-associated platelet dysfunction of canine platelets detected in a flow chamber model. *BMC Vet Res* 2013;9:112-6148-9-112

Filipovic MR, Eberhardt M, Prokopovic V, Mijuskovic A, Orescanin-Dusic Z, Reeh P, Ivanovic-Burmazovic I. Beyond H2S and NO interplay: hydrogen sulfide and nitroprusside react directly to give nitroxyl (HNO). A new pharmacological source of HNO. *J Med Chem* 2013;56(4):1499-1508

Freyda A, Karsten J, Meier T. Lung volume and ventilation distribution changes by positioning and application of positive airway pressure in healthy subjects. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 2013;7(3):267-274

Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26(2):230-243

Gorlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(4 Suppl):S20-34

Hanke AA, Joch C, Gorlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth* 2013;110(5):764-772

Harms KC, Kapitzka KP, Pahl L, Tran AT, Volkmann L, Buers D, Karst M, Stuhmann M, Bernateck M. Association of TNF-alpha polymorphism rs1800629 with multisomatoform disorder in a group of German patients and healthy controls: an explorative study. *Cytokine* 2013;61(2):389-393

Herzog C, Lorenz A, Gillmann HJ, Chowdhury A, Larmann J, Harendza T, Echtermeyer F, Müller M, Schmitz M, Stypmann J, Seidler DG, Damm M, Stehr SN, Koch T, Wollert KC, Conway EM, Theilmeier G. Thrombomodulin's lectin-like domain reduces myocardial damage by interfering with HMGB1-mediated TLR2 signaling. *Cardiovasc Res* 2014;101(3):400-410

Hüls A, Krämer U, Gappa M, Müller-Brandes C, Seitner-Sorge G, von Berg A, Schuster A, Beckmann C, Illi S, Wisbauer M, Berdel D. Neue spirometrische Referenzwerte für Kinder und Jugendliche in Deutschland unter Berücksichtigung der Größe und nichtlinearer Alterseffekte: Die LUNOKID-Studie. *Pneumologie* 2013;67(3):141-149

- Karsten J, Heinze H, Meier T. Impact of PEEP during laparoscopic surgery on early postoperative ventilation distribution visualised by electrical impedance tomography. *Minerva Anesthesiol* 2014;80(2):156-166
- Karsten J, Meier T, Iblher P, Schindler A, Paarmann H, Heinze H. The suitability of EIT to estimate EELV in a clinical trial compared to oxygen wash-in/wash-out technique. *Biomed Tech (Berl)* 2013;1-6
- Khan AI, Coldewey SM, Patel NS, Rogazzo M, Collino M, Yaqoob MM, Radermacher P, Kapoor A, Thiernemann C. Erythropoietin attenuates cardiac dysfunction in experimental sepsis in mice via activation of the beta-common receptor. *Dis Model Mech* 2013;6(4):1021-1030
- Kichko TI, Lennerz J, Eberhardt M, Babes RM, Neuhuber W, Kobal G, Reeh PW. Bimodal concentration-response of nicotine involves the nicotinic acetylcholine receptor, transient receptor potential vanilloid type 1, and transient receptor potential ankyrin 1 channels in mouse trachea and sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;347(2):529-539
- Koppert W. Blessed pain relief. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(4):43-44
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Gorlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lance M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsso AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(6):270-382
- Kozek-Langenecker SA, Imberger G, Rahe-Meyer N, Afshari A. Reply to: ESA guidelines on the management of severe perioperative bleeding: Comments on behalf of the Subcommittee on Transfusion and Haemostasis of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:1-3
- Kumle B, Wilke P, Koppert W, Kumle K, Gries A. Schmerztherapie in der Notfallmedizin. Fokus Notaufnahm. *Anaesthesist* 2013;62(11):902-8, 910-3
- Larmann J, Frenzel T, Schmitz M, Hahnenkamp A, Demmer P, Immenschuh S, Tietge UJ, Bremer C, Theilmeier G. In Vivo Fluorescence-mediated Tomography Imaging Demonstrates Atorvastatin-mediated Reduction of Lesion Macrophages in ApoE-/- Mice. *Anesthesiology* 2013;119(1):129-141
- Lee A, Furuya S, Karst M, Altenmüller E. Alteration in forward model prediction of sensory outcome of motor action in focal hand dystonia. *Front Hum Neurosci* 2013;7:172
- Mueller M, Herzog C, Larmann J, Schmitz M, Hilfiger-Kleiner D, Gessner JE, Theilmeier G. The receptor for activated complement factor 5 (C5aR) conveys myocardial ischemic damage by mediating neutrophil transmigration. *Immunobiology* 2013;218(9):1131-1138
- Müller-Brandes C, Krämer U, Gappa M, Seitner-Sorge G, Hüls A, von Berg A, Hoffmann B, Schuster A, Illi S, Wisbauer M, Berdel D. LUNOKID: can numeric ATS/ERS quality criteria replace visual inspection of spirometry? *Eur Respir J* 2013;DOI: 10.1183/09031936.00058813
- Nadrowitz F, Stoetzer C, Foadi N, Ahrens J, Wegner F, Lampert A, Koppert W, de la Roche J, Leffler A. The distinct effects of lipid emulsions used for „lipid resuscitation“ on gating and bupivacaine-induced inhibition of the cardiac sodium channel Nav1.5. *Anesth Analg* 2013;117(5):1101-1108
- Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006407
- Quandt C, Ruschulte H, Friedrich L, Johanning K, Kadmon M, Koppert W. Das longitudinale Modul Schmerzmedizin (LoMoS). Bedarfsanalyse und Lernzielformulierung. *Schmerz* 2013;27(5):475-486
- Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, Hagl C, Pichlmaier M. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(3 Suppl):S178-85
- Ruschulte H, Shi S, Tseng WW, Kolodzie K, Crawford PC, Schneider DB, Kashani-Sabet M, Minor D, Apfel C, Leong SP. Anesthesia management of patients undergoing hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan for melanoma treatment: an analysis of 17 cases. *BMC Anesthesiol* 2013;13(1):15-2253-13-15
- Schulze V, Stoetzer C, O'Reilly AO, Eberhardt E, Foadi N, Ahrens J, Wegner F, Lampert A, de la Roche J, Leffler A. The opioid methadone induces a local anaesthetic-like inhibition of the cardiac Na(+) channel, Nav 1.5. *Br J Pharmacol* 2014;171(2):427-437
- Solomon Tsegaye T, Gnirss K, Rahe-Meyer N, Kiene M, Krämer-Kühl A, Behrens G, Münch J, Pöhlmann S. Platelet activation suppresses HIV-1 infection of T cells. *Retrovirology* 2013;10:48-4690-10-48
- Solomon C, Hagl C, Rahe-Meyer N. Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery. *Br J Anaesth* 2013;110(6):947-956
- Solomon C, Rahe-Meyer N. In reply: Comment on: 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]. Therapy with fibrinogen concentrate: clinical and ethical considerations. [Transfusion. 2013]. *Transfusion* 2013;53(5):1138-1140
- Solomon C, Rahe-Meyer N, Schochl H, Ranucci M, Gorlinger K. Effect of haematocrit on fibrin-based clot firmness in the FIBTEM test. *Blood Transfus* 2013;11(3):412-418
- Stoetzer M, Stoetzer C, Rana M, Hanke AA, Gellrich NC, von See C. Die Notfallsausstattung in der zahnärztlichen Praxis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2013;123(10):883-894
- Strauss JM, Sümpelmann R. Kinderanästhesie - Infusionstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern. *Anesthesiol Intensivmed Not-*

fallmed Schmerzther 2013;48(4):264-271

Treede RD, Wagner T, Kern KU, Husstedt IW, Arendt G, Birklein F, Cegla T, Freynhagen R, Gockel HH, Heskamp ML, Jager H, Joppich R, Maier C, Leffler A, Nagelein HH, Rolke R, Seddigh S, Sommer C, Stander S, Wasner G, Baron R. Mechanism- and experience-based strategies to optimize treatment response to the capsaicin 8% cutaneous patch in patients with localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 2013;29(5):527-538

Vetter I, Hein A, Sattler S, Hessler S, Touska F, Bressan E, Parra A, Hager U, Leffler A, Boukalova S, Nissen M, Lewis RJ, Belmonte C, Alzheimer C, Huth T, Vlachova V, Reeh PW, Zimmermann K. Amplified cold transduction in native nociceptors by M-channel inhibition. *J Neurosci* 2013;33(42):16627-16641

Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervölgyi V, Kohlepp P, Kamphuis M, Grouven U. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. *PLoS Med* 2013;10(10):e1001526

Witt L, Dennhardt N, Eich C, Mader T, Fischer T, Brauer A, Sumpelmann R. Prevention of intraoperative hypothermia in neonates and infants: results of a prospective multicenter observational study with a new forced-air warming system with increased warm air flow. *Paediatr Anaesth* 2013;23(6):469-474

Übersichtsarbeiten

Lanckohr C, Torsello G, Scheld H, Schieffer B, Theilmeier G. Drug-eluting stents and perioperative risk - more than matters of the heart? *Vasa* 2012;41(6):410-418

Larmann J, Vescia F, Zwissler B. Ambulante Anästhesie-Risikomanagement in der ambulanten Anästhesie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48(3):180-8; quiz 190-1

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA, Flemming A, Lange C, Hildebrand F, Koppert W, Krettek C. Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall - das EVK-Konzept. In: Unger C, Mitschke T, Freudenberg D [Hrsg.]: *Krisenmanagement - Notfallplanung - Bevölkerungsschutz: Festschrift anlässlich 60 Jahre Ausbildung im Bevölkerungsschutz*, dargebracht von Partnern, Freunden und Mitarbeitern des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Duncker & Humblot: Berlin, 2013. S. 519-666

Abstracts

2013 wurden 23 Abstracts publiziert.

Promotionen

Agena, Gudrun Maike (Dr. med.): Untersuchungen zu elektro-physiologischen Korrelaten auditorischer Stimulusverarbeitung während der Allgemeinanästhesie bei Kindern.

Eismann, Hendrik Malte (Dr. med.): Einfluss der Rotationsthrombelastometrie auf das Ergebnis nach orthotoper Lebertransplantation.

Emami, Khansari Payvand Emami (Dr. med.): Erholungszeit nach

tiefer neuromuskulärer Blockade und Bolusgabe von Sugammadex oder Placebo.

Gerdes, André (Dr. med.): Vergleich von arteriellen und venösen Messparametern in der Rotationsthrombelastometrie: eine prospektive Observationsstudie an kardiochirurgischen Patienten.

Gilde, Isabel (Dr. med.): Pilotstudie zur Messbarkeit von perioperativen Thrombozytenfunktionsstörungen mit der „Multiple Electrode Aggregometry“ (MEA) mit optimiertem Antikoagulant.

Groeben, Cornelius von der (Dr. med.): Altersabhängige Funktionsänderungen von Apheresekonzentrat: Thrombozyten im ex vivo Flow-Chamber Experiment.

Haensch, Klaus Georg (Dr. med.): Geschlechtsspezifische Unterschiede bei intravenöser Anästhesie mit Propofol.

Helten, Mark (Dr. med.): Einfluss von kolloidalen Volumenersatzmitteln auf Leukozytenfunktionen.

Knoop, Daniela (Dr. rer. biol. hum.): Effekte von Statinen und Beta-Rezeptorenblockern auf die Expression Atherosklerose-relevanter Gene in vivo und in vitro.

Younes, Alan (Dr. med.): Reduzierte postoperative Aktivität neutrophiler Granulozyten bei lebertransplantierten Patienten nach Hepatitisinfektionen.

Stipendien

Meinders, Antje (Dr.): Ernst August Schrader-Jahresstipendium: Durchführung einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie zur Evaluation des Effekts des perioperativen Managements von RAAS-Modulatoren vor elektiven operativen Eingriffen

Wissenschaftspreise

Bült, Marlene: 2. Platz, Vortragswettbewerb, Hauptstadtkongress (HAI).

Larmann, Jan (Dr., PhD): 2. Platz Wissenschaftlicher Vortragswettbewerb, Deutscher Anästhesiekongress (DAC).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ahrens, Jörg (PD Dr.): 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.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Echtermeyer, Frank (Dr.): Editorial Board Mitglied von *World Journal of Biological Chemistry.*

Filitz, Jörg (Dr.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Hanke, Alexander (Dr.): Reviewer: *Pediatric Anesthesia, Anaesthesia, Scandinavian Journal Clinical and Laboratory Investigation, Annals of Occupational Hygiene; Mitglied der Sektion Klinische Hämotherapie und Hämostasemanagement der DIVI-Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin.*

Karst, Matthias (Prof. Dr.): Gutachter für verschiedene Fachzeitschriften; Wissenschaftlicher Beirat für Deutsche Zeitschrift für Akupunktur.

Koppert, Wolfgang (Prof. Dr.): Landesvorsitzender der DGAI Niedersachsen; Vorsitzender des Wissenschaftlichen AK Schmerzmedizin der DGAI, Beiratsmitglied der Deutschen Schmerzgesellschaft, Schatzmeister der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS); Herausgeber: AINS (Thieme), Journal Club Schmerzmedizin (Thieme).

Larmann, Jan (Dr., PhD): Reviewer für Anesthesia and Analgesia; Mitglied der MHH Forschungskommission; Associated Faculty Member, Faculty of 1000 Medicine.

Schultz, Arthur (PD Dr. Dr.): Gutachtertätigkeit (peer review): Journal of Clinical Monitoring and Computing.

Schultz, Barbara (PD Dr.): Gutachtertätigkeit (peer review): Medical Devices: Evidence and Research, Computational and Mathematical Methods in Medicine.

Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.): Reviewer: Pediatric Anesthesia, European Journal of Anesthesiology, European Journal of Pediatric Surgery, Der Anästhesist, Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie; Mitglied Programmkomitee DAC Kinderanästhesie; Expertenpanel AINS.

Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.): Editorial Board: Cardiovascular Research, Faculty1000, Anästhesiologie und Intensivmedizin 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 Programmkomitees des DAC, Subkomitee Grundlagenforschung; Mitglied der Programmkommission des NAT.

Patente

Echtermeyer, Frank (Dr.); Pap, Thomas (Prof. Dr.); Betrand, Jessica (Dr.); Dreier, Rita (Dr.); Neugebauer, Katja (Dr.): Anti-Syndecan-4 antibodies.

Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin

■ Leiter: Prof. Dr. med. Hans Anton Adams

Tel.: 0511/532-3495 • E-Mail: adams.ha@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/inkm.html

Forschungsprofil

Versorgungsforschung im Bereich der präklinischen und klinischen Notfallmedizin, einschließlich Großschadensereignissen und Katastrophen.

Patientennahe intensivmedizinische Forschung, insbesondere bei Schwerbrandverletzten.

Weitere Forschungsprojekte

Schockassoziierte Störungen der Hämostase - Eine Empfehlung der Sektion Schock der DIVI

■ Projektleitung: Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.), für die Sektion Schock der DIVI.

ComPaS® - Computergestütztes Patientenverteilungs-System für den Großschadens- und Katastrophenfall

■ Projektleitung: Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyne, Sabine, (Dr.), Flemming, Andreas, (Dr. med.), in Zusammenarbeit mit dem Nds. Ministerium für Inneres und Sport

Behandlungsergebnisse bei Schwerbrandverletzten

■ Projektleitung: Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (PD Dr. med.), Seifert, Stefan, Tuchscherer, Claudia, Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Übersichtsarbeiten

Adams HA. Katastrophenschutz: Maßnahmen für Kliniken. Infoline 2013;16(03):58-60

Adams HA. Notarzt und Hausarzt: Zwei Welten, eine Aufgabe. Deutsches Ärzteblatt 2013;110(37):A-1677-A-1677

Adams HA, Hartmann B, Lehnhardt M, Mailänder P, Menke H, Reichert B, Rennekampff HO, Sinnig M, Vogt PM. Erste Hilfe bei Brandverletzungen - eine Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV). DIVI 2013;4(2):50

Lehnhardt M, Mailänder P, Menke H, Reichert B, Rennekampff HO, Sinnig M, Vogt PM. Erste Hilfe bei Brandverletzungen. Eine Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin. Anästh Intensivmed 2013;54(Jun):314-315

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA. Gender-Aspekte in der Notfall- und Katastrophenmedizin. In: Miemietz B[Hrsg.]: Medizin und Geschlecht: Perspektiven für Lehre, Forschung und Krankenversorgung. Lengerich u.a.: Pabst, 2013. S. 100-107

Adams HA, Flemming A. Schmerztherapie im Notarzt- und Notfalldienst. In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A[Hrsg.]: Praktische Schmerzmedizin: interdisziplinäre Diagnostik

- multimodale Therapie. 3, voll überarb Aufl Berlin u.a.: Springer Medizin, 2013. S. 519-526

Adams HA, Flemming A, Lange C, Hildebrand F, Koppert W, Krettek C. Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall - das EVK-Konzept. In: Unger C, Mitschke T, Freudenberg D[Hrsg.]: Krisenmanagement - Notfallplanung - Bevölkerungsschutz: Festschrift anlässlich 60 Jahre Ausbildung im Bevölkerungsschutz, dargebracht von Partnern, Freunden und Mitarbeitern des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe. Duncker & Humblot: Berlin, 2013. S. 519-666

Adams HA, Pulz M, Flemming A. Hygiene und Infektionstransporte im Rettungsdienst. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung[Hrsg.]: Refresher Course - Aktuelles Wissen für Anästhesisten: Nr. 39. Ebelsbach: Aktiv Verl, 2013. S. 7-13 (Refresher Course; 39)

Agrò FE, Adams HA, Pumpo A. Fluid management in burn patients. In: Agrò FE[Hrsg.]: Body fluid management: from physiology to therapy. Milan u.a.: Springer, 2013. S. 159-163

Abstracts

2013 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schuh, Christoph (Dr. med.): Evaluierung der notfallmedizinischen Kompetenz: ein Vergleich studentischer Aus- und ärztlicher Weiterbildung.

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 Schriftführer 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"; Sachverständiger beim Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP); Mitglied im Arbeitskreis "Atenschutz" 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

■ Keywords: Rehabilitationsmedizin, Physikalische und Rehabilitative Medizin, Rehabilitationswissenschaften und -forschung

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, 3) 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:

- 1.) Human Functioning Research: Bereich Rehabilitationswissenschaften („Rehabilitation Research Unit“) mit den Schwerpunkten Grundlagen der Funktionsfähigkeit, Rehabilitationsbedarf und Screening, Schnittstellen im Rehabilitationssystem und Berufsorientierung in der Rehabilitation.
- 2.) Clinical Rehabilitation Research: Bereich klinische Forschung („Clinical Research Unit“) mit Studien zur Wirksamkeit physikalischer und rehabilitativer Therapien sowie Projekten zu therapeutischen und Arbeitsplatztechnologien
- 3.) Biomolecular and Biomedical Sciences in Rehabilitation: Bereich Grundlagenforschung („Biomolecular Sciences Unit“) mit den Schwerpunkten Mediatoren der Schmerzchronifizierung und Wirkmechanismen physikalischer und rehabilitativer Therapien

Darüber hinaus werden in der von der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover geförderten Koordinierungsstelle angewandte Rehabilitationsforschung zahlreiche Projekte zur Entwicklung innovativer Rehabilitationsstrategien sowie zur Evaluation und Qualitätssicherung von Rehabilitationskonzepten durchgeführt.

Die Drittmittel im Bereich der Rehabilitationsforschung konnten 2013 weiter gesteigert 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 2013 schwerpunktmäßig die folgenden Themen bearbeitet:

- Berufsorientierung der medizinischen Rehabilitation einschließlich Erfassung besonderer Problemlagen, Entwicklung prognostischer Kriterien und Entwicklung neuer arbeitsplatzorientierter Modelle
- Schnittstellen zwischen Akutversorgung und Rehabilitation
- Funktionsfähigkeit, Rehabilitationsbedarf und Rehabilitationszugang in verschiedenen Patienten- und Bevölkerungsgruppen
- 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
3. Gutenbrunner C, Meyer T, Melvin J, Stucki G. Towards a conceptual description of Physical and Rehabilitation Medicine. *J Rehabil Med* 2011; 43: 760-764
4. Gutenbrunner C, Ward AB, Li LSW, Guzman M, Fialka-Moser V, Vanderstraeten G, Imamura M, Stucki G. Spectrum of topics for world congresses and other activities of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM): A first proposal. *J Rehabil Med* 2013; 45: 1-5

Forschungsprojekte

Intensivierte medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitationsnachsorge: Ergebnisse der multizentrischen randomisiert kontrollierten Studie

1. Hintergrund

Randomisiert kontrollierte Studien haben bestätigt, dass Personen mit besonderen beruflichen Problemlagen (z. B. aufgrund langer Arbeitsunfähigkeit oder ungünstiger subjektiver Erwerbsprognose) von einer stärker beruflich orientierten Rehabilitationsstrategie profitieren. Das in der orthopädischen Rehabilitationsnachsorge derzeit am häufigsten in Anspruch genommene Programm, die Intensivierte Rehabilitationsnachsorge (IRENA), beschränkt sich jedoch überwiegend auf trainingstherapeutische Leistungen. Berufsorientierte Angebote finden dort keine, allenfalls marginale Berücksichtigung. Strukturierte Nachsorgeprogramme, die häufig berufsbegleitend durchgeführt werden, bieten gleichwohl den großen Vorteil, dass die bei der Wiedereingliederung erlebten Beanspruchungssituationen unmittelbar bearbeitet werden können und die Patienten zeitnah professionelles Feedback erhalten. In einer vorangegangenen multizentrischen Studie konnten wir zeigen, dass stark in ihrer erwerbsbezogenen Teilhabe beeinträchtigte Patienten berufsorientierten Angeboten wie Arbeitsplatztraining, Sozialberatung oder psychosozialen berufsbezogenen Gruppen auch während der Nachsorge eine höhere Bedeutung zuschreiben als weniger stark beeinträchtigte Patienten.

Mit der Intensivierten medizinisch-beruflich orientierten Rehabilitationsnachsorge (IMBORENA) wurde daher die berufsorientierte Weiterentwicklung der IRENA erprobt. Ziel der hier vorgestellten Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit der IMBORENA im Vergleich zur herkömmlichen IRENA. Um eine stärkere berufliche Orientierung in der Rehabilitationsnachsorge zu erreichen, wurde die bisherige IRENA in Anlehnung an multimodale medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitationsprogramme weiterentwickelt. Die IMBORENA berücksichtigte ergänzend vier Kernmaßnahmen: arbeitsplatzbezogenes Training, berufsbezogene Gruppen, Sozialberatung und Entspannungstraining. Teilnehmer der IMBORENA sollten mindestens drei dieser vier Module erhalten. Der zeitliche Umfang der spezifischen berufsorientierten Interventionen der IMBORENA umfasste mindestens 7 bis 12 Stunden, d. h. etwa 20 bis 30 % des üblichen IRENA-Umfangs (24x90-minütige Termine). Die spezifischen berufsorientierten Behandlungen ersetzen bisherige trainingstherapeutische Leistungen. Der Gesamtumfang des Nachsorgeprogramms blieb unverändert.

2. Methodik

Die Wirksamkeit der IMBORENA wurde in einer randomisiert kontrollierten Multicenter-Studie überprüft (DRKS-ID: DRKS00003360). Teilnehmer wurden in 11 ambulanten Rehabilitationszentren rekrutiert. Die Interventionsgruppe (IG) erhielt die IMBORENA, die Kontrollgruppe (KG) die IRENA. Schriftliche Befragungen wurden am Beginn der Nachsorge und sechs Monate später durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwerbstätige orthopädische Rehabilitanden im Alter von 18 bis 65 Jahren mit a) mindestens 3-monatiger Arbeitsunfähigkeit im Jahr vor Beginn der Rehabilitation oder b) aktueller Arbeitsunfähigkeit am Nachsorgebeginn oder c) ungünstiger subjektiver Erwerbsprognose. Primäre Zielgröße

war der subjektive eingeschätzte Arbeitsfähigkeit (Work Ability Index). Sekundäre Zielgrößen waren unter anderem die Skalen des SF-36 und die Arbeitsunfähigkeitsdauer.

3. Ergebnisse

3.1. Rekrutierung und Stichprobe

307 Rehabilitanden willigten in die Studienteilnahme ein und wurden dem jeweiligen Interventionsarm zugewiesen (IG: $n = 157$; KG: $n = 150$). An der Befragung sechs Monate nach Nachsorgebeginn nahmen 241 (78,5 %) Rehabilitanden teil. Der Gesamtumfang der während der Nachsorge durchgeführten Behandlungen war im Wesentlichen vergleichbar (IMBORENA vs. IRENA: 34,9 vs. 31,4 Stunden).

Etwa die Hälfte (54,7 %) der Studienteilnehmer war weiblich. Das mittlere Alter lag bei 46,5 Jahren ($SD = 10,2$). Im Durchschnitt waren die Studienteilnehmer vor ihrer Rehabilitation 9,4 Wochen arbeitsunfähig ($SD = 4,7$). Knapp zwei Drittel der Nachsorgeleistungen erfolgten aufgrund der ICD-10-Diagnosen M50 bis M54. Bezüglich der Arbeitsfähigkeit und verschiedener Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich die Rehabilitanden stark belastet.

3.2. Behandlungsgenauigkeit

Durchschnittlich waren knapp 9 Stunden der Nachsorge durch spezifische Inhalte der IMBORENA charakterisiert. Dieser Wert entsprach dem im Behandlungsprotokoll definierten Mindestumfang. Allerdings war die Varianz zwischen den 11 beteiligten Zentren erheblich. Während in zwei Einrichtungen in etwa 1000 Minuten, also knapp 17 Stunden, realisiert wurden, waren in zwei Zentren die spezifischen Inhalte der IMBORENA praktisch nicht präsent. Vier Zentren lagen mit der erreichten mittleren Behandlungsdosis etwa im Bereich des Mittelwertes. Die Unterschiede in der realisierten Behandlungsintensität waren zu 30 und 50 % auf die Zentren zurückzuführen. Die Bedeutung der Zentren für den realisierten Behandlungsumfang war also gravierend.

Die im Weiteren zusätzlich berichteten Good-Practice-Analysen beschränkten sich auf jene sechs Studienzentren, die die IMBORENA angemessen umsetzten.

3.3. Primäres Zielkriterium

Sechs Monate nach Beginn der Nachsorge hatten die Teilnehmer der IMBORENA keine signifikant bessere Arbeitsfähigkeit als die Teilnehmer der IRENA. Dies zeigte sich sowohl in der Intention-to-treat-Analyse als auch der Good-Practice-Analyse. Die standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) erreichten Werte von $SMD = 0,01$ (95 % KI: -0,19 bis 0,21) bzw. $SMD = 0,11$ (95 % KI: -0,17 bis 0,38).

3.4 Sekundäre Zielkriterien

Auch hinsichtlich der sekundären Zielkriterien unterschieden sich die Teilnehmer beider Behandlungsarme auf keinem der betrachteten Zielkriterien signifikant voneinander. Die günstigsten Unterschiede zeigten sich bezüglich der Arbeitsunfähigkeitsdauer und der SF-36 Skala zur körperlichen Funktionsfähigkeit mit standardisierten Mittelwertdifferenzen von 0,12. Die Unterschiede waren in der Good-Practice-Analyse insgesamt etwas günstiger. Dies zeigte sich insbesondere bezüglich der Arbeitsunfähigkeitsdauer und der SF-36 Skala zur körperlichen Funktionsfähigkeit mit standardisierten Mittelwertdifferenzen von rund 0,2. Doch auch hier konnten keine signifikanten Effekte beobachtet werden.

3.5. Intragruppeneffekte

Auch wenn keine signifikanten Gruppenunterschiede berichtet werden konnten, verbesserte sich der Gesundheitszustand der Teilnehmer seit Nachsorgebeginn erkennbar. So zeigten sich für Teilnehmer der IMBORENA durchaus klare Veränderungen auf dem Work Ability Index ($SMD = 0,46$; 95 % KI: 0,29 bis 0,62), eine deutlich reduzierte Arbeitsunfähigkeitsdauer ($SMD = 1,38$; 95 % KI: 1,14 bis 1,62) und Schmerzintensität ($SMD = 0,38$; 95 % KI: 0,19 bis 0,57) sowie verbesserte Werte für Indikatoren körperlicher Lebensqualität, z. B. der körperliche Rollenfunktion ($SMD = 1,11$; 95 % KI: 0,84 bis 1,38). Die berichteten Veränderungen waren in beiden Gruppen allerdings vergleichbar hoch.

3.6. Moderatoranalysen

Unsere Moderatoranalysen zeigten, dass bestimmte Teilnehmer dennoch einen zusätzlichen Nutzen von der Teilnahme an der IMBORENA hatten. Die Ergebnisse beider Behandlungsgruppen differierten mit steigender Beeinträchtigung am Beginn, also geringeren Werten auf dem Work Ability Index, stärker voneinander. Personen mit geringer subjektiv bewerteter Arbeitsfähigkeit hatten nach sechs Monaten eine signifikant höhere körperliche Funktionsfähigkeit ($b = 7,58$; 95 % KI: 0,68 bis 14,49) und eine signifikant geringere Arbeitsunfähigkeitsdauer als vergleichbare Kontrollgruppenteilnehmer ($b = -2,08$; 95 % KI: -3,83 bis -0,33).

4. Diskussion

In der durchgeführten Studie konnte eine höhere Wirksamkeit der IMBORENA im Vergleich zur IRENA nicht bestätigt werden. Auch bei adäquater Realisierung der Behandlungsmodule zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen der IMBORENA. Lediglich sehr stark beeinträchtigte Personen profitierten stärker von der Teilnahme an einer IMBORENA.

Derzeit werden bundesweit diverse Nachsorgestrategien erprobt und umgesetzt. Neben Kontrollstrategien und guten, offenbar auch nachhaltig wirksamen individuumszentrierten Habitualisierungsstrategien sind hier vor allem Kompensationsstrategien zu nennen. Bei dem hier vorgestellten Konzept und der IRENA handelt es sich am ehesten um solche kompensatorischen Strategien, die die als zu kurz wahrgenommene „große Reha“ um eine „kleine Reha“ ergänzen sollen. Dieser kompensatorische Ansatz ist aufgrund der im internationalen Vergleich geringeren Behandlungsdosis der medizinischen Rehabilitation in Deutschland plausibel. Denkbar ist, dass sich dieser kompensatorische Ansatz durch einen stärkeren Fokus auf begleitete Eigeninitiative weiter verbessern lässt. Zu berücksichtigen bleibt allerdings auch, dass Teilhabe nicht nur personenbezogen sondern auch umweltbezogen determiniert ist. Neben Rentenversicherungsträgern, Rehabilitationseinrichtungen und Rehabilitanden bedarf es möglicherweise auch einer konsequenteren und stetigen Einbindung des Arbeitsgebers in eine gemeinsame Rehabilitations- und Nachsorgestrategie, zum Beispiel unter dem Dach des Betrieblichen Eingliederungsmanagements.

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Dr. phil.); Kooperationspartner: Gesundheitszentrum Hannover, ARC Braunschweig GmbH, ARC Wolfsburg, Sport- und Rehazentrum Magdeburg GmbH, ARZ Zwickau GmbH, ARC Dresden GmbH, Rehazentrum Wöhrderwiese, Rehazentrum Straubing, Medaktiv Reha GmbH/Therapiezentrum Süd in Augsburg, Medica-Klinik für ambulante Rehabilitation und Sportmedizin Leipzig, ProVita Augsburg; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Weitere Forschungsprojekte

IsiEmed - Integration, sprachlicher und kultureller Einstieg in das Medizinstudium in Hannover

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutschen Akademischen Austauschdienst e.V. (DAAD)

Veränderung von Selbstmanagementfähigkeiten, stadienspezifischer Motivation und Teilhabe durch ein ambulantes Rehabilitationsprogramm bei Brustkrebspatientinnen

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. PH.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Manualisierung der Patientenschulung „Berufliche Zukunft“- ein Behandlungsprogramm für Patienten mit beruflicher Problemlage in der medizinischen Rehabilitation

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. PH.), Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.); Kooperationspartner: Bönisch, Angelika (Dipl.-Psych.), Dorn, Monika (Dipl.-Psych.), Rehazentrum Bad Eilsen; Förderung: Verein zur Förderung der Rehabilitation in Niedersachsen und Bremen e.V.

Evaluation des Erwerbsbezug in der medizinischen Rehabilitation der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. PH); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Evaluation des Fallmanagements nach MBOR unter besonderer Berücksichtigung von Kontext- und Personbezogenen Faktoren

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. PH); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

AGT Reha Assistierende Gesundheitstechnologien für das medizinische Tele-Reha-Training

■ Projektleitung: Wolf, Klaus-Hendrik (Dr. Ing.), Haux Reinhold (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der Technischen Universität Braunschweig und MHH; Kooperationspartner: Schwarze, Monika (Dr. PH), Kasprowski, Detlev (Dr. med.), Rehasentrum Bad Pyrmont; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Strategisches Konzept für ein berufliches (Re-)Integrationsmanagement der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. PH); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Hannoveraner Sport- und Gesundheitsprogramm nach Krebserkrankungen Intensivierte onkologische Nachsorge

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. PH), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin (MHH); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Third German Sociomedial Panel of Employees

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Dr. phil.); Kooperationspartner: Radoschewski, Friedrich Michael (Prof. Dr. med.), Rehabilitationsforschung, Charité - Universitätsmedizin Berlin; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Women@work

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Dr. phil.); Kooperationspartner: Spyra, Karla (Dr.), Rehabilitationsforschung, Charité - Universitätsmedizin Berlin; Förderung: BMBF

Bewegter Leben

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Dr. phil.); Kooperationspartner: Klinik Niedersachsen (Bad Nenndorf); Förderung: Erwin-Röver-Stiftung

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; Förderung: Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH) gGmbH, Herdecke und Gerhard Kienle Lehrstuhl der Universität Witten/Herdecke, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (GKH)

Entwicklung und Evaluation eines Patientenfragebogens zur Messung der Mobilität bei Patienten mit Amputationen der unteren Extremität

■ Projektleitung: 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; Förderung: Otto Bock HealthCare GmbH, Össur

EX-PLORE - Exploration von Problemlagen in der orthopädischen Rehabilitation

■ Projektleitung: Schwarz, Betje (Dipl.-Soz.); Kooperationspartner: Paracelsus-Klinik an der Gande, Bad Gandersheim, Rehasentrum Bad Pyrmont, Klinik Weser, Bad Pyrmont; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

MiMi-Reha: Implementierung und Evaluation eines Info-Angebotes für MigrantInnen zur medizinischen Reha auf Basis der ‚MiMi-Kampagnentechnologie‘

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Salman, Ramazan (Dipl.-Sozialwiss.), Ethno-Medizinisches Zentrum e. V., Hannover; Kooperationspartner: tsche Rentensversicherung Nord, Deutsche Rentenversicherung Oldenburg-Bremen, Deutsche Rentenversicherung Rheinland-Pfalz; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund, Deutsche Rentenversicherung Nord, Deutsche Rentenversicherung Oldenburg-Bremen

Effects of Exercise and Cognitive Behavioural Therapy on Pain Perception and Related Biomediators in Fibromyalgia Patients - A Pilot Study

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (M.Sc.), 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 (M.Sc.), 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

Do osteoarthritis, chronic low back pain, chronic widespread pain, share pain biomechanisms? (Study of Biomediator)

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (M.Sc.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Interdisziplinäre Adipositas-Therapie – 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); Kooperationen: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (MHH), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH)

Auswirkungen verschiedener Eingabegerät am Computerarbeitsplatz auf Muskulatur von Unterarm und Nackengürtel

■ Projektleitung: Sturm, Christian (Dr. med.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Klinik für Rehabilitationsmedizin

Entwicklung eines bundeseinheitlichen und kostenträgerübergreifenden Antragsformulars für die Einleitung der Anschlussrehabilitation. Ein Projektbericht und Plädoyer zum Abbau administrativer Hürden beim Zugang in die Anschlussrehabilitation

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med), Ballüer, Konstanze (Dr.), MHH Ressort Krankenversorgung, Wilhelm, Ingo, MHH-Sozialdienst, Egen, Christoph, Klinik für Rehabilitationsmedizin; Kooperationspartner: Lindner Hans-Joachim, Gaedtke, Dagmar, Klein Heike, AOK Niedersachsen, Seger, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Rohland, Dietmar (Dr. med.), Medizinischer Dienst der Krankenversicherungen in Niedersachsen; Förderung: MHH

Originalpublikationen

Ballüer K, Rohland D, Seger W, Egen C, Tecklenburg A, Gutenbrunner C. Ein Weg aus dem Dickicht des Formulardschungels bei der Einleitung von Anschlussrehabilitation bzw. Anschlussheilverfahren. *Gesundheitswesen* 2013;75(12):848-852

Bethge M, Gutenbrunner C, Neudert S. Work ability index predicts application for disability pension after work-related medical rehabilitation for chronic back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(11):2262-2268

Bethge M, Löffler S, Schwarz B, Vogel H, Schwarze M, Neudert S. Besondere berufliche Problemlagen: Spielen sie eine Rolle beim Zugang in die medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation? *Rehabilitation* 2014;53(1):49-55

Briest J, Bethge M. Präferenzen für berufsorientierte Interventionen in der orthopädischen Rehabilitationsnachsorge: Ergebnisse einer Befragung in ambulanten Rehabilitationseinrichtungen. *Phys Med Rehab Kuror* 2013;23(03):161-166

Fialka-Moser V, Korpan M, Varela E, Ward A, Gutenbrunner C, Casillas JM, Delarque A, Berteau M, Christodoulou N. The role of physical and rehabilitation medicine specialist in lymphoedema. *Ann Phys Rehabil Med* 2013;56(5):396-410

Imamura M, Gutenbrunner C, Li J, Lains J, Frontera W, Olver J, Stucki G. 2012-An ISPRM landmark year. *J Rehabil Med* 2013;45(5):417-422

Küther G. Argumente zum Akademisierungsprozess in den therapeutischen Gesundheitsfachberufen aus Sicht des Fachgebietes Physikalische und Rehabilitative Medizin. *Phys Med Rehab Kuror* 2013;23(04):213-220

Nugraha B, Korallus C, Gutenbrunner C. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia syndrome correlates with depression but not anxiety. *Neurochem Int* 2013;62(3):281-286

Nugraha B, Korallus C, Kielstein H, Gutenbrunner C. CD3+CD56+ natural killer T cells in fibromyalgia syndrome patients: association with the intensity of depression. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(6 Suppl 79):9-15

Streibelt M, Bethge M. Effects of intensified work-related multidisciplinary rehabilitation on occupational participation: a randomized-controlled trial in patients with chronic musculoskeletal disorders. *Int J Rehabil Res* 2014;37(1):61-66

Übersichtsarbeiten

Küther G. Die Akademisierung der therapeutischen Gesundheitsfachberufe in Deutschland: eine Übersicht über bisherige Entwicklungen. *Phys Med Rehab Kuror* 2013;23(4):205-212

Nugraha B, Gutenbrunner C. Depressive Symptoms, Exercise, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Fibromyalgia Syndrome: A Mini Review. *J Autoimmun Dis Rheum* 2013;1(1):19-23

Abstracts

2013 wurden 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Deblitz, Björn (Dr. med.): Analyse von Einflussfaktoren auf die Rehabilitation von Endometriose-Patientinnen.

Discus, Wiebke (Dr. med.): Bewegen und Entspannen: ein ambulantes Rehabilitationsangebot für Patientinnen mit Mammakarzinom. Machbarkeitsstudie zur Implementierung und Vergleich drei- versus sechsmonatige Anwendungsdauer. Wiebke Discus.

Korallus, Christoph (Dr. med.): JobReha: Begleitevaluation der Implementierung eines Modells für eine bedarfsgerechte arbeitsplatzbezogene Rehabilitation.

Meggle, Martin (Dr. rer. biol. hum.): Entwicklung und klinische Prüfung eines berührungslos arbeitenden Oberflächenthermometers für die medizinische Diagnostik.

Scheub, Pascal David (Dr. med.): Lebensqualität nach pneumologischer Rehabilitation: ein Vergleich etablierter Assessmentverfahren.

Wissenschaftspreise

Korallus, Christoph et al.: Best Poster Award des 3rd Baltic & North Sea Conference on Physical and Rehabilitation Medicine, 118th Congress of the German Society for Physical Medicine and Rehabilitation, Annual Congress of the Austrian Society for Physical Medicine and Rehabilitation.

Nugraha, Boya (M.Sc.): Preis der Dr. Heinz und Helene Adam-Stiftung.

Auszeichnungen

Korallus, Christoph (Dr. med.): Young Teachers' Award der Medizinischen Hochschule Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.): Fachgutachtertätigkeit: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. Gesundheitsforschung, European Board for Physical and Rehabilitation Medicine; Vorstandspositionen und Arbeitsgruppenleitungen: Main focal point to the Disability and Rehabilitation Team (DAR) of the World Health Organisation (WHO), Chair of the Advisory Board 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 9th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (2015), Chairman of Public Health Committee (ESPRM), Member of the Rehabilitation Guideline Development Group of the World Health Organisation, Mitglied der European Academy of Rehabilitation Medicine (Académie Européenne de la Médecine de Réadaptation) and Chairman of the Foresight Committee, Beisitzer im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Mitglied der Studienkommission der MHH, 2. Beisitzer und Sprecher der Projektgruppe Rehabilitation im Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover, Mitglied der Arbeitsgruppe Prävention und Rehabilitation der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, 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 Portuguesa de Medicina Fisica e de Reabilitacao (Portugal), Balneologia Polska (Polen), Physical Medicine, Die Rehabilitation, Health (Bulgarien); Peer-reviews: Phys Med Rehab Kuror, J Rehabil Med, Am J Phys Med Rehabil, J. Biometeorol u.a.

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. PH.): Mitgliedschaften: Vorstandsmitglied im Zentrum Patientenschulung e.V.; Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.; Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.; Mitglied in der Projektgruppe Rehabilitation im Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover; Mitglied in der Arbeitsgruppe „ICF“ des Fachbereichs II der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP); Mitglied im Regionalen Demographie Netzwerk (ReDeNetz) der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover.

Nugraha, Boya (MSc): Membership: International Association for the Study of Pain (IASP); International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM), International Society of Neurochemistry (ISN), Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V, Baltic and North Sea Forum on Physical and Rehabilitation Medicine (BNF-PRM). Additional Scientific Activities: Secretary of the WHO-Liaison-Committee of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine; Secretary, Scientific Program Committee, Steering Committee of the 9th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (2015); Peer reviewer: Annals of Clinical Biochemistry (SAGE Journal), Medical Sciences (OMICS Group), Editorial Board Member and reviewer Journal of Autoimmune Disease and Rheumatology (Synergy); Co-Lecturer for PhD Student at PhD program "Systems Neuroscience" of the Center for Systems Neuroscience Hannover Zentrum für Systemische Neurowissenschaften (ZSN) Hannover.

Bethge, Matthias (Dr. phil.): Mitgliedschaft: Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.; Secretary of the WHO-Liaison-Subcommittee "Strengthening Medical Rehabilitation" of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine; Peer-reviews: Arch Phys Med Rehabil, Rehabilitation, Disabil Rehabil.

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 ist Kooperationspartner des Olympiastützpunktes und des Landessportbundes Niedersachsen. Im Olympiastützpunkt Niedersachsen betreut das Institut für Sportmedizin die niedersächsischen Spitzenathleten aller Sportarten mit den Schwerpunkten sportmedizinische Untersuchung, Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung. Davon leitet sich ein Forschungsschwerpunkt ab: Studienziele hier sind, Präventionsstrategien zu entwickeln, um Langzeitschäden durch Spitzensport frühzeitig zu erkennen und zu verhindern. Aktuelle Studien werden hierzu mit Rollstuhlathleten durchgeführt.

Klinischer Schwerpunkt ist die Sporttherapie stationärer und ambulanter MHH-Patienten. Forschungsschwerpunkte sind, Effekte von körperlichem Training auf den Krankheitsverlauf und auf die Belastbarkeit chronisch Kranker zu untersuchen. Dies erfolgt immer in enger Kooperation mit den Fachabteilungen. Das erleichtert, diese Erkenntnisse rasch in die Versorgung zu implementieren; aktuell bei Patienten nach Organtransplantation, nach Kunstherzimplantation, bei Patienten mit Krebserkrankungen, bei psychiatrischen Patienten und bei Kindern mit Mukoviszidose.

Die Mitarbeitergesundheit in der MHH ist der dritte Forschungs- und Versorgungsschwerpunkt. Das Ziel ist, nachhaltig die Gesundheit der Mitarbeiter optimal zu fördern. In enger Kooperation mit mehreren klinischen Abteilungen und im Rahmen von Rebirth-active werden umfassende Präventionsprogramme durchgeführt und die Effekte auf Gesundheit und Psyche, auf Zellalterung und Organsysteme wie auf Arbeitsfähigkeit und Wirtschaftlichkeit untersucht.

Der sportphysiologische Schwerpunkt umfasst grundlagenorientierte Forschung im Bereich muskuläre Ermüdung, muskuläre Erregbarkeit, Gewebepufferung, Atmungsregulation sowie Hypoxie.

Forschungsprojekte

Körperliche Leistungsfähigkeit und Trainingsintervention bei Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern

Die im Folgenden genannten Studien wurden in Kooperation mit dem Zentrum für seelische Gesundheit und dem Zentrum für Neurologie durchgeführt. In der ersten Studie wurden die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität von Patienten mit Schizophrenie (n=31) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (n=50) untersucht. In der Spiroergometrie zeigte sich bei den Patienten eine massiv reduzierte Leistungsfähigkeit und eine nur geringfügig reduzierte, selbstbeschriebene Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen (s. Abb.). Während sich in der Kontrollgruppe eine gute Korrelation der Leistungsdaten mit mehreren Subskalen des SF-36-Fragebogens nachweisen ließ, war das bei den Patienten mit Schizophrenie nicht der Fall. Die fehlende Korrelation bei den Patienten mit Schizophrenie lässt darauf schließen, dass sie ihre krankheitsbedingten, körperlichen Einschränkungen nicht subjektiv wahrnehmen. Zur Verbesserung der Krankheitssituation sollten den Patienten daher körperliche Trainingsprogramme mit niedrigen Eingangsschwellen aktiv angeboten werden.

In einem zweiten Projekt wurde bei Patienten mit einer Major Depression untersucht, welche Auswirkungen eine während der Hospitalisierungsphase begonnene Trainingsintervention auf die Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit und das subjektive Befinden bei Belastung (wichtiger Teil der Motivation) hat. In der Trainingsgruppe

(n=26) im Vergleich zur Patienten-Kontrollgruppe (n=20) zeigten sich nach 3-6-wöchigem Training (je nach Dauer des Krankenhausaufenthalts), bestehend aus 3 Ausdauertrainingseinheiten pro Woche mit je 40 Minuten Dauer, signifikant bessere Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme und die anaerobe Schwelle. Das subjektiv anstrengende Belastungsempfinden verschob sich zu höheren Leistungswerten.

In einer dritten Studie wurden 60 Patienten mit Multipler Sklerose untersucht. Im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (n=48) zeigten sich signifikant schlechtere Werte für die Leistungsparameter maximale Sauerstoffaufnahme und anaerobe Schwelle, für die isokinetisch gemessene Maximalkraft der Kniestrecke und -beuger sowie für die Lebensqualität (SF-36). Innerhalb der Patientengruppe waren 38 Patienten durch ihre Erkrankung leicht (Expanded Disability Status Scale, EDSS 0-3), 22 Patienten moderat bis schwer eingeschränkt (EDSS 3.5-6). In der Gruppe mit dem höheren EDSS konnten eine geringere maximale Sauerstoffaufnahme, eine geringere Maximalkraft für die Kniestrecke und -beuger sowie eine schlechtere allgemeine und krankheitsspezifische Lebensqualität mittels SF-36 und HALEMS (Hamburg QoL Questionnaire in Multiple Sclerosis) gemessen werden. Die anaerobe Schwelle war in beiden Patientengruppen gleich; dies spricht bei einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit im anaeroben Bereich für eine noch relativ gut erhaltene aerobe Kapazität bei den schwerer eingeschränkten Patienten. Davon leitet sich die Hypothese ab, dass die schwerer eingeschränkten Patienten besonders von einem anaeroben, kraftorientierten Trainingsprogramm profitieren würden.

Im zweiten Schritt wurde daher mit den Patienten eine Trainingsintervention durchgeführt. Dabei wurden die Patienten randomisiert einer Ausdauer- und einer Krafttrainingsgruppe zugeordnet. Das Training dauerte 3 Monate und wurde jeweils zweimal wöchentlich für 40 Minuten durchgeführt. In der Ausdauer- und in der Krafttrainingsgruppe zeigten sich eine deutliche Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme und der anaeroben Schwelle, eine Verbesserung der Kniegelenksstrecke und -beuger sowie der Schulter-Armmuskulatur. Die subjektive Lebensqualität im SF-36 sowie die Fatigue als eines der Hauptsymptome der MS waren nach beiden Interventionen verbessert. Die Patienten mit höherem Krankheitsschweregrad (EDSS) profitierten besonders vom Krafttrainingsprogramm, weil isolierte Belastungen an Krafttrainingsgeräten wegen der Behinderung besser umzusetzen sind als komplexe Ausdauerbelastungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MS-Patienten bei relativ geringerem Trainingsumfang in Bezug auf Lebensqualität, Fatigue

Weitere Forschungsprojekte

Improvement of endogenous regeneration in female healthy volunteers through physical exercise "REBIRTH aktiv women"

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Melk, Anette (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie, Klinik für Kardiologie, Klinik für Pädiatrische Nephrologie, Institut für Biometrie, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinische Pharmakologie; Förderung: MHH, Rebirth

Evaluation der Effekte einer Präventionsmaßnahme zur Rückengesundheit

■ Projektleitung: Haufe, Sven (Dr.); Kooperationspartner: AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen

eRAD in Freizeit und Tourismus: Empirische Evaluation und Optimierung von Elektromobilität in unterschiedlichen Lebens- und Arbeitsbereichen

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Landeshauptstadt Hannover, Hochschule Hannover, Verkehrsclub Deutschland Landesverband Niedersachsen e.V. (VCD), Naturschutzverband Niedersachsen e.V. (NVN), INSIDE M2M GmbH, KEYMILE GmbH, Landkreis Goslar; Förderung: Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung

Die Auswirkung von Veränderungen von gebundenem Wasser und im Lipidgehalt auf die Kinetik der Veränderung des Muskelvolumens während und nach Bettruhe und die Folgen für die Muskelfunktion untersucht mit nicht invasiven Methoden

■ Projektleitung: Shushakov, Vladimir (Dr.); Förderung: DLR -Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt

Verteilung von Nitrat und Nitrit zwischen Plasma und Erythrozyten bei akuter Hypoxie

■ Projektleitung: Maassen, Mirja (Dr.); Kooperationspartner: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr.), Klin. Pharmakologie, MHH, Inst. f. Sportwissenschaft, Leibniz Universität Hannover; Förderung: Leibniz Universität Hannover, Programm: Wege in die Forschung

Stochastische Resonanztherapie versus sinusoidale mechanische Reize: akute Effekte bei älteren Menschen mit erhöhtem Sturzrisiko

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie

Längsschnittstudie zur belastungsinduzierten Anpassung, Schädigung oder Degeneration der Schulter bei Rollstuhllathleten/-innen

■ Projektleitung: Horstmann, Hauke; Kooperationspartner: Kasperczyk, Andreas (Dr.), Radiologie Laatzen, Bruckert, Jürgen, Olympia Stützpunkt Niedersachsen

Die Wirkung eines 6-wöchigen Trainings mit kurzen, supramaximalen Intervallbelastungen auf muskuläre Genexpression und die körperliche Leistungsfähigkeit

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.) Zentrum Physiologie, MHH; Kooperationspartner: Engeli, Stefan (PD. Dr.), May, Markus, (Dr.) Klin. Pharmakologie, MHH, Meißner, Joachim (Dr.) Zentrum Physiologie, MHH

Aktivierung des Fettstoffwechsels bei hochintensiver Belastung

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Maassen, Mirja (Dr.), Inst. f. Sportwissenschaft, Leibniz Universität Hannover

Die Wirkung von unterschiedlichen, hochintensiven Intervalltrainingsprofilen mit gleicher mittlerer Intensität auf Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt und die Erregbarkeit der Muskulatur

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Dierich M, Tecklenburg A, Fuehner T, Tegtbur U, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Gottlieb J. The influence of clinical course after lung transplantation on rehabilitation success. *Transpl Int* 2013;26(3):322-330

Eberhard J, Stiesch M, Kerling A, Bara C, Eulert C, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Budde E, Bauersachs J, Kück M, Haverich A, Melk A, Tegtbur U. Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *J Clin Periodontol* 2014;41(1):31-37

Kerling A, Tegtbur U, Ziegenbein M, Grams L, Heinze DR, Sieberer M. Exercise capacity and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatr Q* 2013;84(4):417-427

Tsikas D, Suttmöller K, Maassen M, Nacke M, Böhmer A, Mitschke A, Konrad H, Starke H, Hummler H, Maassen N. Even and carbon dioxide independent distribution of nitrite between plasma and erythrocytes of healthy humans at rest. *Nitric Oxide* 2013;31:31-37

Westhoff-Bleck M, Schieffer B, Tegtbur U, Meyer GP, Hoy L, Schaefer A, Tallone EM, Tutarel O, Mertins R, Wilmink LM, Anker SD, Bauersachs J, Roentgen P. Aerobic training in adults after atrial switch procedure for transposition of the great arteries improves exercise capacity without impairing systemic right ventricular function. *Int J Cardiol* 2013;170(1):24-29

Buchbeiträge, Monografien

Helmer A, Debarade R, Kretschmer F, Lohmann O, Hein A, Marschollek M, Tegtbur U. Integration of a Heart Rate Prediction Model into a Personal Health Record to Support the Telerehabilitation Training of Cardiopulmonary Patients. In: Gabriel Joaquim, Schier Jan, Huffel Sabine, Conchon Emmanuel, Correia Carlos, Fred Ana, Gamboa Hugo [Hrsg.]: *Biomedical Engineering Systems and Technologies*. Berlin/Heidelberg: Springer, 2013. S. 326-338 (Communications in Computer and Information Science; 357)

Maassen N. Aspects of Exercise Physiology. In: Müller-Wohlfahrt HW, Uebliacker P, Haensel L, Garrett WE[Hrsg.]: Muscle injuries in sports. Stuttgart: Thieme, 2013. S. 77-88

Abstracts

2013 wurden 4 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Shushakov, Vladimir (Dr.): EMG Untersuchung der Skelettmuskelfunktion in mukoviszidosekranken Jugendlichen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Maassen, Norbert (Prof. Dr.): Gutachter für: European Journal of Applied Physiology International Journal of Sports Medicine.

Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.): Gutachter für: Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.

Institut für Humangenetik

■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Jörg Schmidtke** (ab 01.10.2012)

Tel.: 0511/532-6537 • E-Mail: Schmidtke.Joerg@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/humangenetik.html

■ Keywords: Humangenetik

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. Ein 2012 neu hinzu getretener Forschungsschwerpunkt ist die Neuroonkogenetik.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Evolution des TSPY-Genlocus bei plazentalen Säugern und zur Funktion des Testis-spezifischen Proteins, Y-kodiert, bei der Spermatogenese und der testikulären Tumorigenese.

TSPY kodiert für das „Testis-spezifische Protein, Y-kodiert“ und gehört zu einer kleinen Gruppe von Y-chromosomalen Genen der MSY-Region (male-specific region of Y-chromosome), die ein X-Homolog aufweisen, fast ausschließlich im Testis exprimiert werden und in multiplen funktionellen und nicht funktionellen Genkopien vorliegen. Die MSY-Region ist insofern einzigartig im humanen Genom, als sie Gene enthält, die von der meiotischen Rekombination mit homologen Bereichen des X-Chromosoms ausgeschlossen sind und deshalb eine Tendenz zur Degeneration aufweisen. Gene, die eine männlich spezifische Funktion bei der Spermatogenese ausüben, liegen innerhalb der MSY-Region allerdings überwiegend im multicopy Status, in amplikonischen Segmenten eingebettet vor, um einer Degeneration zu entgehen. Diese Organisationsstruktur trifft auch auf die repetitive TSPY-Genfamilie bei Primaten, Paar- und Unpaarhufern zu, der nach dem derzeitigen Stand der Forschung eine Funktion bei der spermatogonialen Proliferation und/oder meiotischen Differenzierung der Prophase I Spermatozyten zugesprochen wird.

Das humane 2,8 kb große TSPY-Gen ist innerhalb der MSY-Region als heterogene repetitive Genfamilie mit interindividuell variierender Kopienzahl zwischen 9-101 Kopien organisiert. Neben einem einzelnen separierten funktionellen Gen auf Yp (TSPY3) sind die meisten TSPY-Kopien (TSPY1) ein konstitutiver Bestandteil eines Tandem-Arrays, dem DYZ5-Repeat, bei dem Repeateinheiten von 20,4 kb regelmäßig wiederholt werden. Durch diese besondere Art der Organisation in einem großen Cluster auf dem kurzen Arm des humanen Y-Chromosoms ist diese Genfamilie auch ein hotspot für Kopienzahlexpansionen oder -reduktionen über nicht allelische homologe Rekombination. Neueste Untersuchungen an einem Kollektiv von 2272 Männern, die der ethnischen Gruppe der Han-Chinesen angehörten, haben gezeigt, dass offenbar die TSPY-Kopienzahl als Modifikator der Spermatogenese agiert und ein Selektionsdruck dahingehend existiert, eine optimale TSPY-Kopienzahl in einem Bereich zwischen 21 und 55 Kopien pro Genom zu bewahren. Ein direkter Zusammenhang zwischen männlicher Infertilität und TSPY-Kopienzahlvariationen bzw. -Mutationen wird derzeit noch kontrovers diskutiert.

Demgegenüber ist die TSPY-Genorganisation bei rezenten Nagern sehr divergent.

Unsere eigenen Arbeiten haben gezeigt, dass das murine Tspy in echten Mäusen (Unterfamilie Murinae) des Subgenus *Mus* im single-copy Status durch 4 funktionszerstörende Spleiß- und Nonsense-Mutationen zu einem funktionslosen Pseudogen (*Tspy-ps*) degeneriert ist (Abb.1). Während bei der Ratte und den Waldmäusen (*Apodemus sylvaticus*, *Apodemus flavicollis*, *Apodemus agrarius*) eine einzelne funktionelle Tspy-Kopie innerhalb der MSY-Region persistiert, ist Tspy bei *Mus plathyrix* als funktionelle Y-chromosomale sequenzheterogene repetitive Genfamilie organisiert. Wir konnten auch zeigen, dass sich ein ähnlicher TSPY Funktionsverlust auch während der Evolution der Sandmäuse (Gattung *Meriones*) nach der Abspaltung der Deomyinae-Gerbillinae Linie von der murinen Linie ereignet hat. Auch bei dem Mongolischen Gerbil (*Meriones unguiculatus*) ist Tspy im single-copy Status zu einem Pseudogen degeneriert, während Tspy bei dem syrischen Goldhamster (*Mesocricetus auratus*) als Vertreter der Subfamilie Cricetinae als testis-spezifisch exprimierte Y-chromosomale sequenzheterogene multi-copy Genfamilie organisiert ist, die sowohl funktionelle als auch nicht funktionelle Mitglieder enthält. Wir haben insgesamt 6 funktionszerstörende Spleiß- und Nonsensemutationen beim *gTspy-ps* identifiziert, die sich komplett von den Mutationen unterscheiden, die einen Funktionsverlust des murinen Tspy initiiert haben. So hat der Y-chromosomale Tspy-Locus in zwei unabhängigen Ereignissen während der muriden Evolution in unterschiedlichen Subfamilien als unikale Kopie einen Funktionsverlust erlitten. Der initiale Schritt war hier vermutlich der Verlust eines gesamten Tspy-Genclusters bis auf eine Kopie, der sich während der muriden Evolution nach der Abspaltung der Deomyinae-Gerbillinae Linie von der murinen Linie und innerhalb der Subfamilie Murinae nach der Abspaltung der *Mus plathyrix* Linie von dem Vorläufer des Genus *Mus* ereignet hat (Abb.1). Unsere Untersuchungen zur muriden (Familie Muridae, Langschwanzmäuse) Tspy Evolution haben erstmals gezeigt, dass selbst repetitive Genfamilien innerhalb der MSY-Region in unterschiedlichen Säugerlinien während der Evolution einen Funktionsverlust erleiden können.

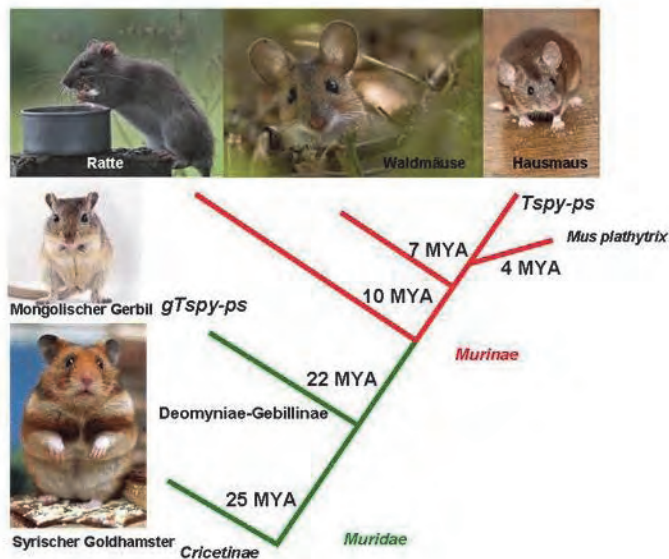


Abb. 1:

Funktionelle humane TSPY-Gene können innerhalb der Promotorregion und der kodierenden Region bis zu 1% divergieren. Beim Menschen wird TSPY abundant in testikulären Keimzellen (Spermatogonien und primäre Spermatocten) und zu einem geringeren Anteil in Epithelzellen der Prostata exprimiert. Die genomische Sequenzdiversität dieser Genfamilie spiegelt sich auch auf der Ebene der bislang isolierten testikulären und prostatischen TSPY-Transkripte wider, denn neben einem Haupttranskript (TSPYmajor, synonym auch als TSPY-L- oder Typ 1-TSPY-Transkript bezeichnet) wurden bisher 11 verschiedene Transkriptvarianten beschrieben, die sich in ihrem Spleißmuster und/oder ihrer Sequenz unterscheiden. Die funktionelle Relevanz der von ihnen abgeleiteten polymorphen Isoformen ist bislang unklar.

Die detaillierte Funktion von TSPY innerhalb des Testis und der Prostata ist gegenwärtig unklar. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung wird TSPY aber eine Funktion innerhalb des Testis bei der spermatogonialen Proliferation und/oder meiotischen Differenzierung der Prophase I Spermatocten zugewiesen. Als Mitglied der TTSN-Protein-Superfamilie, die neben TSPY TSPX (als X-kodiertes Homolog von TSPY), TSPYL (TSPY-like), SET (suppressor of variegation, enhancer of zeste and Trithorax) und NAP-1 (nucleosome assembling protein-1) umfasst, wird TSPY durch den Besitz einer Cyclin B und/oder Histon bindenden SET/NAP Domäne eine Funktion bei der Zellzyklusregulation zugewiesen. Darüber hinaus wurde durch in vitro Studien in transient mit TSPY transfizierten HEK293-Zellen gezeigt, dass TSPY einen stimulierenden Einfluss auf die Kinaseaktivität des Cyclin B1-CDK1-Komplexes und damit auf die G2/M-Phasen Transition des Zellzyklusses ausübt.

Dass TSPY einen proliferativen Effekt auf die Keimzellen des Hodens ausüben könnte, wird auch durch das TSPY Expressionsmuster innerhalb des testikulären Keimepithels unterstützt, dass in seiner Topologie dem Muster proliferierender und/oder sich differenzierender Zellen entspricht.

Eine Beteiligung von TSPY an der Tumorigenese von männlich spezifischen Tumoren des Keimepithels und der Prostata wird derzeit kontrovers diskutiert. TSPY ist der wahrscheinlichste Kandidat für GBY, den Gonadoblastom induzierenden Faktor auf dem humanen Y-Chromosom, der als Proto-Onkogen eine normale Funktion im Testis ausübt, aber in Keimzellen von dysgenetischen Gonaden von phänotypisch weiblichen oder intersexuellen Individuen, die einen 46,XY-Karyotyp oder zumindest noch Y-chromosomale Anteile aufweisen, als Onkogen agiert und für eine Gonadoblastombildung prädisponiert.

Durch die Existenz eines Tspy Pseudogens bei der Labormaus wurde für uns ein transgenes Mausmodell zugänglich, um die Regulation, Expression und Funktion des humanen TSPY-Gens bei der Spermatogenese und gonadalen Neoplasie näher zu analysieren. Wir haben in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. W. Engel, Universität Göttingen, über die Methode der Pronukleusinjektion 1 TSPY transgene Mauslinie (Tg(TSPY)9Jshm) generiert. Bei der Linie Tg(TSPY)9Jshm wurden NMRI-Labormäuse mit einem humanem TSPY-Konstrukt transgenisiert, das 2923 bp der humanen TSPY-Promotorregion, ein gesamtes humanes TSPY-Strukturgen und 2481bp des human TSPY-3'-Bereiches enthielt.

Annähernd 50 Kopien des humanen Konstruktes sind bei Tg(TSPY)9Jshm Mäusen auf dem langen Arm des Labormaus Y-Chromosoms integriert. Die gewebespezifische Expression, der exprimierende Zelltyp und die Topologie der testikulären Expression des Transgens entsprechen in dieser Linie nahezu dem menschlichen Expressionsmuster (Abb.2).

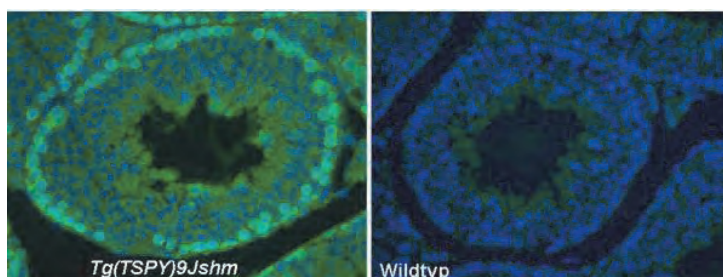


Abb. 2:

TSPY wird in Tg(TSPY)9JshM Mäusen prädominant im embryonalen und postnatalen Testis exprimiert. Im fetalen Testes wird das humane TSPY Transgen in Gonozyten und im präpubertären und pubertären und adulten Maustestis in Spermatogonien und frühen primären Spermatozyten (preleptotänes bis zygotänes Stadium) exprimiert. TSPY-transgene NMRI-Mäuse der Linie Tg(TSPY)9JshM sind phänotypisch unauffällig, fertil und zeigen eine normal verlaufende embryonale und postnatale testikuläre Keimzellentwicklung. Diese Linie, ist derzeit das einzig verfügbare in vivo Tiermodell ist, um die Regulation, Expression und Funktion von TSPY bei der männlichen Keimzellbildung und gonadalen Tumorigenese zu untersuchen.

Werden TSPY-transgene NMRI-Mäuse der Linie Tg(TSPY)9JshM in spermatogenesedefiziente KitW-v/KitW-v mutante C57BL/6J-Mäuse eingekreuzt, tritt ein partieller rescue der Spermatogenese und Fertilität bei TSPY transgenen B6;NMRI-KitW-v/KitW-v Männchen auf.

In unserer Arbeitsgruppe gehen wir jetzt der Fragestellung nach, welche Funktion TSPY bei der fetalen und frühen postnatalen männlichen Keimzellentwicklung in TSPY transgenen B6;NMRI-KitW-v/KitW-v-Mäusen ausübt.

■ Projektleitung: Schubert, Stephanie (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Engel, Wolfgang (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Universität Göttingen und Grzml, Pawel (Dr. rer. nat.), Department of Genetics and Evolution, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchungen zum Eisenstoffwechsel im Maushoden. Die Bedeutung von IRP2 (Iron regulatory protein 2) für die testikuläre Eisenhomöostase

■ Projektleitung: Schubert, Stephanie (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Esther Meyron-Holtz (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.

Mutationsanalyse am TSPYL1-Gen bei Kindern mit plötzlichem Kindstod (SIDS)

■ Projektleitung: Schubert, Stephanie (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Haas, Cordula (Dr. sc. nat.), Universität Zürich-Irchel

Untersuchung zur funktionellen Bedeutung von neu identifizierten Aberrationen in vier Kandidatengenen für kongenitale Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege

■ Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Joint Action Orphanet

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ayme, Segolene (Prof.), INSERM Paris; Förderung: EU, BMG

Eurogentest Clinical Utility Gene Cards

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: EU, ESHG

SE-Atlas

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Ückert, Mainz; Förderung: BMG

ZIPSE: Zentrales Informationsportal für Seltene Erkrankungen

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Graf von der Schulenburg, Universität Hannover; Förderung: BMG

Identifizierung von krankheitsrelevanten Genen bei der Drusenbildung und altersabhängigen Makuladegeneration im Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) als Tiermodell

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.), Schubert, Stephanie (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kaup, Franz-Josef (Prof. Dr. med. vet.), DPZ Göttingen; Förderung: Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes für Pahl, Lisa (M. Sc.)

Originalpublikationen

Alders M, Mendola A, Ades L, Al Gazali L, Bellini C, Dallapiccola B, Ederly P, Frank U, Hornshuh F, Huisman SA, Jagadeesh S, Kayserili H, Keng WT, Lev D, Prada CE, Sampson JR, Schmidtke J, Shashi V, van Bever Y, Van der Aa N, Verhagen JM, Verheij JB, Vikkula M, Hennekam RC. Evaluation of Clinical Manifestations in Patients with Severe Lymphedema with and without CCBE1 Mutations. *Mol Syndromol* 2013;4(3):107-113

Aydin A, Adsay BA, Sheikhzadeh S, Keyser B, Rycbczynski M, Sondermann C, Detter C, Steven D, Robinson PN, Berger J, Schmidtke J, Blankenberg S, Willems S, von Kodolitsch Y, Hoffmann BA. Observational Cohort Study of Ventricular Arrhythmia in Adults with Marfan Syndrome Caused by FBN1 Mutations. *PLoS One* 2013;8(12):e81281

Borchers S, Bremm M, Lehrnbecher T, Dammann E, Pabst B, Wölk B, Esser R, Yildiz M, Eder M, Stadler M, Bader P, Martin H, Jarisch A, Schneider G, Klingebiel T, Ganser A, Weissinger EM, Koehl U. Sequential anti-cytomegalovirus response monitoring may allow prediction of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One* 2012;7(12):e50248

Borchers S, Weissinger EM, Pabst B, Ganzenmueller T, Dammann E, Luther S, Diedrich H, Ganser A, Stadler M. Expansion of recipient-derived antiviral T cells may influence donor chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15(6):627-633

Christianson A, Zimmern R, Kristoffersson U, Schmidtke J, Kent A, Raouf R, Barreiro C, Nippert I. Health needs assessment for medical genetic services for congenital disorders in middle- and low-income nations. *J Community Genet* 2013;4(3):297-308

Classen CF, Rieher V, Landwehr C, Kosfeld A, Heilmann S, Scholz C, Kabisch S, Engels H, Tierling S, Zivicnjak M, Schacherer F, Haffner D, Weber RG. Dissecting the genotype in syndromic intellectual disability using whole exome sequencing in addition to genome-wide copy number analysis. *Hum Genet* 2013;132(7):825-841

Claustres M, Kozich V, Dequeker E, Fowler B, Behir-Kwa JY, Miller K, Oosterwijk C, Peterlin B, van Ravenswaaij-Arts C, Zimmermann U, Zuffardi O, Hastings RJ, Barton DE. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014;22(2):160-170

Den Heijer M, van Asperen CJ, Harris H, Nippert I, Schmidtke J, Bouhnik AD, Julian-Reynier C, Evans DG, Tibben A. International variation in physicians' attitudes towards prophylactic mastectomy - Comparison between France, Germany, the Netherlands and the United Kingdom. *Eur J Cancer* 2013;49(13):2798-2805

Dierking A, Schmidtke J, Matthijs G, Cassiman JJ. The EuroGentest Clinical Utility Gene Cards continued. *Eur J Hum Genet* 2013;21(1):1

Harms KC, Kapitza KP, Pahl L, Tran AT, Volkmann L, Buers D, Karst M, Stuhmann M, Bernateck M. Association of TNF-alpha polymorphism rs1800629 with multisomatiform disorder in a group of German patients and healthy controls: an explorative study. *Cytokine* 2013;61(2):389-393

Nippert I, Julian-Reynier C, Harris H, Evans G, van Asperen CJ, Tibben A, Schmidtke J. Cancer risk communication, predictive testing and management in France, Germany, the Netherlands and the UK: general practitioners' and breast surgeons' current practice and preferred practice responsibilities. *J Community Genet* 2014;5(1):69-79

Pahl L, Schubert S, Skawran B, Sandbothe M, Schmidtke J, Stuhmann M. 1,25-Dihydroxyvitamin D decreases HTRA1 promoter activity in the rhesus monkey - A plausible explanation for the influence of vitamin D on age-related macular degeneration? *Exp Eye Res* 2013;116C:234-239

Severin F, Schmidtke J, Mühlbacher A, Rogowski WH. Eliciting preferences for priority setting in genetic testing: a pilot study comparing best-worst scaling and discrete-choice experiments. *Eur J Hum Genet* 2013;21(11):1202-1208

Sheikhzadeh S, Brockstaedt L, Habermann CR, Sondermann C, Bannas P, Mir TS, Staebler A, Seidel H, Keyser B, Arslan-Kirchner M, Kutsche K, Berger J, Blankenberg S, von Kodolitsch Y. Dural ectasia in Loews-Dietz syndrome: comprehensive study of 30 patients with a TGFBR1 or TGFBR2 mutation. *Clin Genet* 2013;DOI: 10.1111/cge.12308

Stuhmann-Spangenberg M. Jörg Schmidtke macht Neues! Neues! Und abermals Neues!. *Med Genetik* 2013;25(2):287-294

Übersichtsarbeiten

Schneider KI, Schmidtke J. Patient compliance based on genetic medicine: a literature review. *J Community Genet* 2014;5(1):31-48

Schubert S. TSPY1 (testis specific protein, Y-linked 1). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2013;

Stanke F, Tümmeler B, Stuhmann M. Mukoviszidose - eine pleiotrope Ionenkanalerkrankung mit wesentlicher Lungenbeteiligung. *Medizinische Genetik* 2013;25(4):486-492

Abstracts

2013 wurden 17 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Schubert, Stephanie (PD Dr. rer. nat.): Die Evolution des muriden Tspy-Gens und die Bedeutung von TSPY bei der Spermatogenese und gonadalen Neoplasie.

Schubert, Stephanie (PD Dr. rer. nat.): Die Evolution des muriden Tspy-Gens und die Bedeutung von TSPY bei der Spermatogenese und gonadalen Neoplasie.

Promotionen

Marohn, Britta (Dr. rer. nat.): Eisenstoffwechsel im Maushoden: die Bedeutung von IRP2 (Iron Regulatory Protein 2) für die testikuläre Eisenhomöostase in der Maus.

Reinecke Martin (Dr. med. dent.): Funding of rare disease research: a pilot study.

Diplome

Pohl, Jürgen (Dipl.-Biochem.): Untersuchungen zum Einfluss einer IRP2 (iron regulatory protein 2)-Defizienz im Maushoden.

Master

Freese, Luisa (M. Sc. Biomedizin): Untersuchungen zur Funktion des humanen Testis-spezifischen Proteins, Y-kodiert (TSPY) bei TSPY-transgenen KIT-defizienten Mäusen.

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 Gene und Cytogenetics and Genome Research.

Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.): Journal of Community Genetics (editor-in-chief). European Journal of Human Genetics (section editor). Mitglied der Steuerungsgruppe des NAMSE (Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen).

Pabst, Brigitte (Dr. rer. nat): Gutachter für Journal of Community Genetics und Molecular Syndromology.

Stuhrmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.): Gutachter für Clinical Genetics, European Journal of Medical Genetics, Medizinische Genetik.

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 Leukämieerkrankungen und Pathogenese fibrosierender Knochenmarkserkrankungen.

■ Mammopathologie: 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 durchgeführt 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 (neben Berlin, München und Heidelberg) 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

Systemimmunologie und Image Mining in der translationalen Biomarkerforschung für die Transplantations- und Krebsmedizin

Immunologische Prozesse der Transplantatabstoßung und der Reaktion des Körpers auf Tumorzellen sind komplex und schließen dynamische, zeitabhängige Interaktionen zwischen Immunzellen und deren Zielstrukturen ein. In Gewebebiopsien werden solche Immunantworten wie in einer Momentaufnahme festgehalten. Die korrekte Interpretation einer Gewebebiopsie bezüglich immunologischer Aspekte ist nur in Kenntnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen möglich. Sie erfordert eine Integration der visuellen Eindrücke mit klinischer Erfahrung und medizinischem Expertenwissen. Prognostisch aussagekräftige visuelle Muster werden in allgemein akzeptierte, beschreibbare Standards „übersetzt“. Beispiele sind die Banff-Klassifikation in der pathologischen Begutachtung von Nierenbiopsien nach Transplantation, oder die WHO-Klassifikation der Tumoren. Ein elementares Element des Forschungsprojektes ist es, neue Ansätze der umfassenden „wissensbasierten“ Bildanalyse in die Analyse und Interpretation von histopathologischen Biopsieproben zu integrieren, und dabei Werkzeuge der Bildanalyse aus der Fernerkundung auf biomedizinische

Fragestellungen anzuwenden. Wir arbeiten dabei einerseits mit Experten aus dem geowissenschaftlichen Bereich zusammen, die spezielle Erfahrung mit der Integration von Expertenwissen für die Analyse von Satelliten- oder Luftbildern haben, und andererseits mit einem forschenden Unternehmen (aus der Kategorie der sog. „kleinen und mittelständischen Unternehmen“; KMU), dessen Lösungen für die Bildanalyse sich bereits in konkreten Anwendungen bewährt haben, beispielsweise in einer klinischen Phase II Studie zur neoadjuvanten Anwendung von Trastuzumab (Herceptin®) im Vergleich zu Pertuzumab in HER2 positivem Brustkrebs.

Die umfassende Analyse der räumlichen und kontextbezogenen Aspekte von Immuninfiltraten in Gewebebiopsien wird in einem systemmedizinischen Ansatz in Untersuchungen zur Entwicklung neuer Biomarker für Brustkrebs und zur Verbesserung der prognostischen Aussagekraft von Protokollbiopsien nach Nierentransplantation eingesetzt. Mit dem Begriff „Systemmedizin“ ist im Kontext dieses Projektes in erster Linie die mathematische Modellierung immunologischer und tumorbiologischer Prozesse gemeint, die dann in einem iterativen Prozess schrittweise durch klinisch-pathologische Beobachtungen validiert und in neue Ansätze in der translationalen medizinischen Forschung übersetzt wird. Hier arbeiten wir im Forschungskonsortium eng mit Experten der Systemimmunologie [6] und der Modellierung tumorbiologischer Prozesse zusammen.

Das gemeinsame Ziel des Konsortiums ist es, durch einen systemmedizinischen Ansatz das volle prädiktive Potential von diagnostischen Gewebeentnahmen für die translationale Transplantations- und Krebsforschung nutzbar zu machen. Insbesondere die in mikroskopischen Bildern verborgene räumliche Information zur Interaktion zwischen Immuneffektorzellen und deren Zielstrukturen, die bisher nur mit deskriptiven oder grob quantifizierenden Auswerteschemen erfasst werden kann, wird hierzu umfassend mit neuen Methoden der objektorientierten und wissensbasierten Bildanalyse festgehalten und mit klinischen und genomischen Daten integriert. Die mathematische Modellierung biologischer Prozesse überwindet dabei die grundsätzliche Problematik von Gewebebiopsien, die immer nur zu bestimmten Zeitpunkten im Krankheitsverlauf entnommen werden können, und somit nur eine „schnapschussartige“ Momentaufnahme dynamischer biologischer Prozesse repräsentieren können. Die Systemimmunologie schließt somit *in silico* die zeitlichen Lücken zwischen diesen Momentaufnahmen und ermöglicht eine bessere Interpretation mikroskopisch beobachteter Phänomene vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Dynamik von Immunreaktionen.

Das Team der MHH mit Expertinnen/-en aus dem Institut für Pathologie, Institut für Zell- und Molekularpathologie, Institut für Transfusionsmedizin und der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen arbeitet in diesem interdisziplinären Projekt eng zusammen mit Mathematikerin/-n, Physikerinnen/-n, Computerwissenschaftlerinnen/-n und Ingenieurinnen/-en, um die digitale Pathologie in der translationalen Forschung zur Transplantations- und Tumorimmunologie in zwei Schwerpunktbereichen der MHH zu etablieren. Die Gruppe für digitale Pathologie ist innerhalb des Instituts für Pathologie der Schwerpunktprofessur Neuropathologie zugeordnet und daher vor allem offen für weitere neuropathologische/neuroimmunologische Fragestellungen. Erste Pilot-Anwendungen der Analysealgorithmen in histopathologischen Schnittpräparaten von EAE Modellen in der Maus (Kooperation Prof. M. Prinz, Universitätsklinik Freiburg) zeigten, dass die aus der Tumorimmunologie stammenden Bildanalyse-Methoden prinzipiell auch in präklinischen Modellen für Multiple Sklerose anwendbar sind. Dies zeigt großes Potential für weitere Anwendungsbereiche von innovativen Analysealgorithmen der digitalen Pathologie in Tiermodellen und translationaler Biomarkerforschung in den immunologischen Schwerpunktbereichen der MHH.

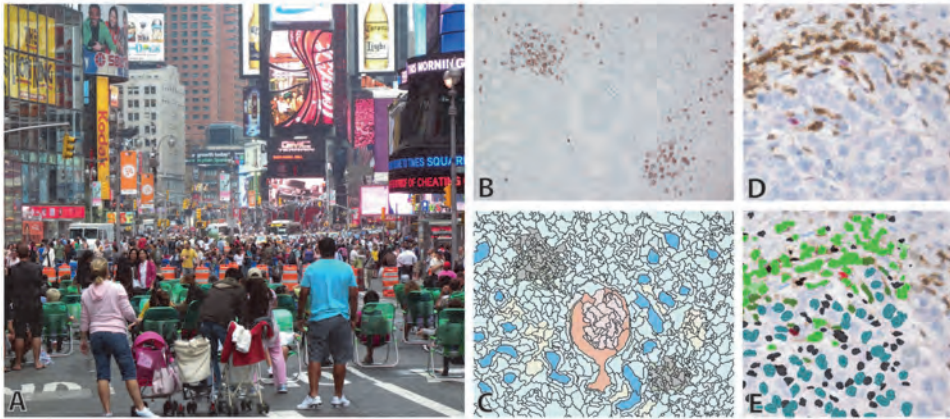


Abb. 1: "Cluster, Context, Classification": Wissensbasierte Klassifikation von Bildobjekten unter Berücksichtigung des räumlichen Kontexts. A Betrachter erkennen den Times Square in New York, oder sie schließen aus dem Bildkontext (Straße, Ampeln, Umgebung), dass es sich um eine normalerweise befahrene Straße in einer Großstadt handelt. Bildobjekte (grüne Stühle) werden in einem komplexen kognitiven Prozess als an dieser Stelle ungewöhnliche Häufung von Bildobjekten erkannt und mit der ebenfalls an dieser Stelle ungewöhnlichen Menschenmenge in Verbindung gebracht. Bildquelle: Wikipedia, Zugang am 16.2.2014 http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tsq_green_chairs_jeh.jpg. B Die korrekte Interpretation eines entzündlichen Infiltrats (hier: Cluster von CD8+ T-Lymphozyten) in einer Nierenbiopsie erfordert pathologisch-anatomisches und klinisches Expertenwissen. C Computergestützte Bildanalyse ermöglicht automatisierte Zuordnung von entzündlichen Infiltraten zu Gewebekompartimenten, z.B. glomeruläre, tubuläre, und interstitielle Strukturen. D "Clustering" von CD3+ /Perforin-, CD3+ /Perforin+, und CD3- /Perforin+ Zellen zur Analyse der adaptiven und angeborenen zytotoxischen Immunantwort auf Brustkrebszellen. E Computergestützte Subklassifizierung erlaubt umfassende und objektivierbare Quantifizierung von lymphozytären Subpopulationen (Bildquelle B+C: J. Becker / F. Feuerhake, Institut für Pathologie, MHH; D&E Krüger et al.: Combat or Surveillance: Evaluation of the heterogeneous inflammatory breast cancer microenvironment, J Pathol 2013).

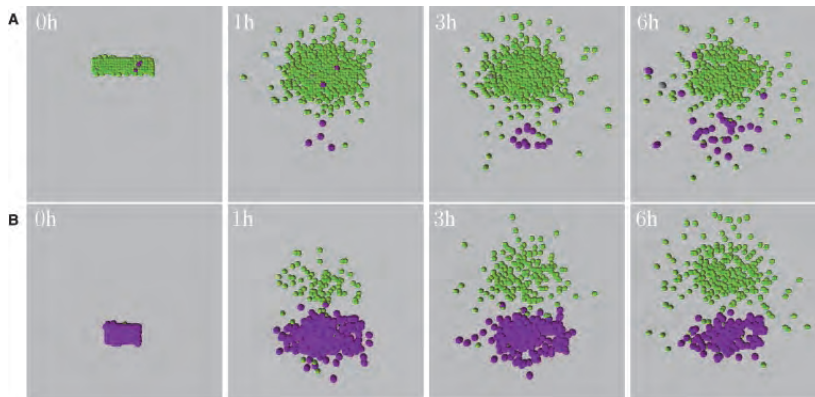


Abb. 2: Migrationsmuster von B-Lymphozyten in silico im Kontext eines Keimzentrums unter zwei verschiedenen experimentellen Bedingungen (A und B). Im Zentrum der Fragestellung steht der räumliche Wechsel von B-Lymphozyten zwischen der sog. „dunklen Zone“ (Magenta) und der „hellen Zone“ (grün). Die Erfahrung unserer Kooperationspartner am Helmholtz-Zentrum (HZI) für Infektionsforschung in Braunschweig in der mathematischen Modellierung der Entstehung von Lymphknoten ist Grundlage für unserer gemeinsamen Arbeiten zur Entstehung sowie zur möglichen klinischen Relevanz von tertiären lymphoiden Organen („TLOs“) im Kontext von chronischen Immunreaktionen gegen persistierende Gewebeatigene (Bildquelle: Meyer – Hermann M, et al: A Theory of Germinal Center B Cell Selection, Division, and Exit. Cell Reports 2012).

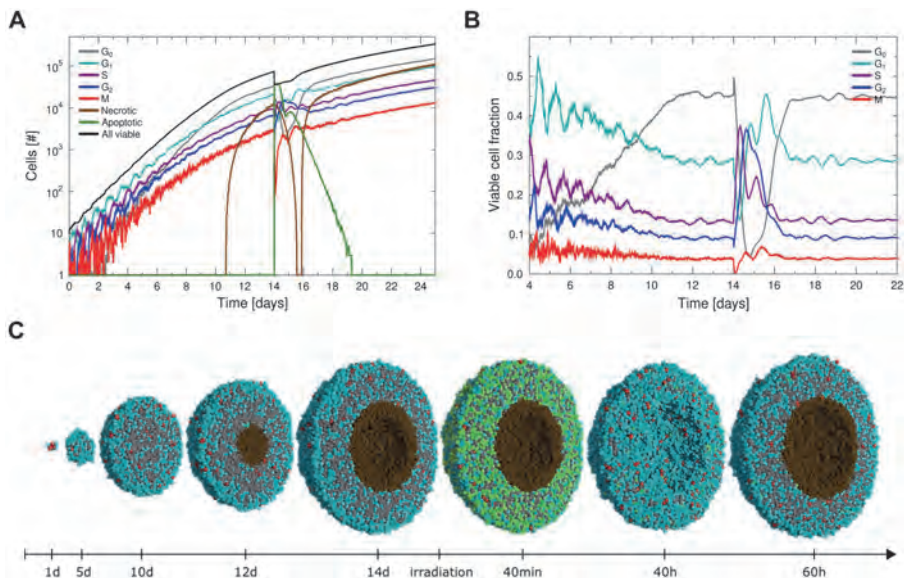


Abb. 3: Reaktion eines Tumorspheroids auf Bestrahlung A Verteilung der Zellzyklusphasen in der Wachstumsphase eines Tumorspheroids B Verteilung der Zellzyklusphasen als Reaktion auf Bestrahlung mit 4 Gy. C Virtueller „Schnitt“ durch ein Tumorspheroid während verschiedener Phasen von Wachstum und Bestrahlung. Die Erfahrung unserer Kooperationspartner mit der Modellierung von tumorbiologischen Prozessen ist Ausgangspunkt unserer gemeinsamen Arbeiten zur Modellierung von dynamischen Interaktionen zwischen Immuneffektor- und Tumor- bzw. Brustepithelzellen (Bildquelle: Kempf H, Hatzikirou H, Bleicher M, Meyer-Hermann M: In-silico-Analysis of Cell Cycle Synchronisation Effects in Radiotherapy of Tumor Spheroids. PLOS Computational Biology, 2013).

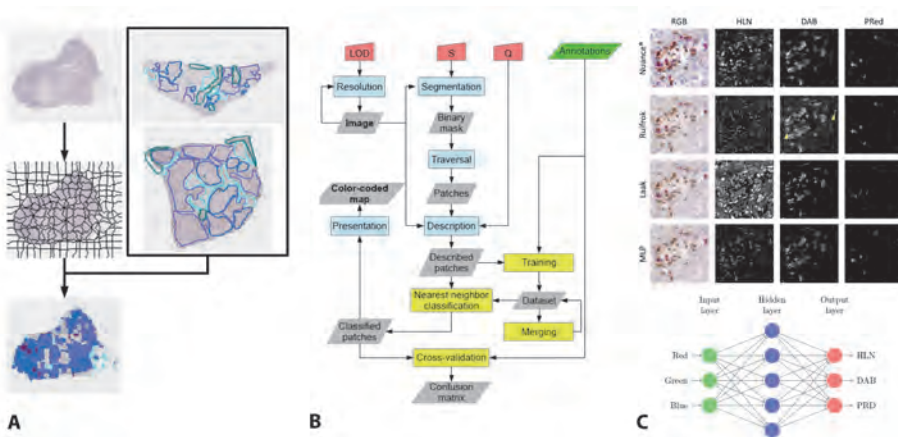


Abb. 4: „Next Generation Digital Pathology“: (A & B) Whole Slide Imaging (WSI) und virtuelle digitale Mikroskopie ermöglichen unabhängig vom Standort des Mikroskops histopathologisch annotierte Bilddaten zu analysieren, erfordern aber verbessertes Management von großen Bilddateien. Spezifische Segmentationsalgorithmen wurden in Kooperation mit Computerwissenschaftlern der Universität Straßburg entwickelt, um in diesen großen Bilddateien die Gewebeerkennung mit vertretbarem Rechenaufwand und Bearbeitungszeiten zu ermöglichen. (C) Die Subklassifizierung von Immunzellen in der Hellfeldmikroskopie, die in klinischen Studien nach wie vor der Standard ist, wurde ebenfalls von Computerwissenschaftlern der Universität Straßburg durch die Implementierung eines neuronalen Netzwerkes im Farbdekonvolutionsalgorithmus ermöglicht. Diese Arbeiten sind die Grundlage für die Hochdurchsatzanalyse von histopathologischen Schnittpräparaten und deren Integration mit „-omics“ Datensätzen („Image Mining“) (Bildquellen: A&B Apou G, Naegel B, Forestier G, Feuerhake F, Wemmert C: Fast segmentation for texture-based cortography of whole slide images. International Conference on Computer Vision Theory and Applications (VISAPP, Lissabon, Portugal, 2014). C Wemmert C, Krüger J, Forestier G, Sternberger L, Feuerhake F, Gançarski P: Stain Unmixing in Brightfield Multiplexed Immunohistochemistry. IEEE/ICIP Conference, Melbourne, 2013).

■ Projektleitung: Feuerhake, Friedrich (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Center for Advancing Electronics (CfAED), Technische Universität Dresden Helmholtzzentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig iCube Laboratory (Laboratoire des sciences de l'Ingenieur, de l'Informatique et de l'Imagerie), Université de Strasbourg Definiens AG, München ; Förderung: BMBF (e:Med -Programm, DLR Projektträger)

Weitere Forschungsprojekte

Zusammenfassende Analyse von diagnostischen, klinischen und translationalen Daten von Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen im MDS-Register

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Germing, U. (Prof. Dr. med.), Giagounidis, A. (PD Dr. med.), Hämatologie, Universität; Haase, D. (Prof. Dr. med.), Hämatologie, Universität Göttingen; Förderung: Deutsche Krebshilfe, Verbundprojekt Myelodysplastic Syndrome as an age-related clonal disorder of the hematopoietic stem cell, Teilprojekt A

Zelluläre Signale und Apoptose der frühen Knochenmarkfibrose bei MDS

■ Projektleitung: Hussein, K. (PD Dr. med.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Verbundprojekt Myelodysplastic Syndrome as an age-related clonal disorder of the hematopoietic stem cell, Teilprojekt D

Untersuchung der Anagrelid-Wirkung auf die Molekularpathologie der Megakaryopoese bei ET

■ Projektleitung: Hussein, K. (PD Dr. med.); Förderung: DFG, HU 1818/1-1, Referenzpathologie im Konsortium erblicher Brustkrebs

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

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, EU

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

Epigenetic Profiling of Human Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Lehmann, 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. (PD Dr. med.), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Ultraschallbehandlung von Tumorzellen

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Fa. Oncowave

Originalpublikationen

- Agustian PA, Bockmeyer CL, Modde F, Wittig J, Heinemann FM, Brundiers S, Dämmrich ME, Schwarz A, Birschmann I, Suwelack B, Jindra PT, Ahlenstiel T, Wohlschläger J, Vester U, Ganzenmüller T, Zilian E, Feldkamp T, Spieker T, Immenschuh S, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Glomerular mRNA Expression of Prothrombotic and Antithrombotic Factors in Renal Transplants With Thrombotic Microangiopathy. *Transplantation* 2013;95(10):1242-1248
- Anwar SL, Albat C, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Concordant hypermethylation of intergenic microRNA genes in human hepatocellular carcinoma as new diagnostic and prognostic marker. *Int J Cancer* 2013;133(3):660-670
- Atanasova S, Hirschburger M, Jonigk D, Obert M, Petri K, Evers A, Hecker A, Schmitz J, Kaufmann A, Wilhelm J, Chakraborty T, Warnecke G, Gottlieb J, Padberg W, Grau V. A relevant experimental model for human bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(11):1131-1139
- Böer U, Spengler C, Jonigk D, Klingenberg M, Schrimpf C, Lütznert S, Harder M, Kreipe HH, Haverich A, Wilhelmi M. Coating decellularized equine carotid arteries with CCN1 improves cellular repopulation, local biocompatibility, and immune response in sheep. *Tissue Eng Part A* 2013;19(15-16):1829-1842
- Böer U, Spengler C, Klingenberg M, Jonigk D, Harder M, Kreipe HH, Haverich A, Wilhelmi M. Cytotoxic effects of polyhexanide on cellular repopulation and calcification of decellularized equine carotids in vitro and in vivo. *Int J Artif Organs* 2013;36(3):184-194
- Bröcker V, Pfaffenbach A, Habicht A, Chatzikyrkou C, Kreipe HH, Haller H, Scheffner I, Gwinner W, Zilian E, Immenschuh S, Schwarz A, Horn PA, Heinemann FM, Becker JU. Beyond C4d: the ultrastructural appearances of endothelium in ABO-incompatible renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(12):3101-3109
- Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Yun H, Görlich K, Wichmann M, Schwarzer A, Preller M, Thol F, Meyer J, Haemmerle R, Struys EA, Jansen EE, Modlich U, Li Z, Sly LM, Geffers R, Lindner R, Manstein DJ, Lehmann U, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutant IDH1 promotes leukemogenesis in vivo and can be specifically targeted in human AML. *Blood* 2013;122(16):2877-2887
- Christgen M, Geffers R, Kreipe H, Lehmann U. IPH-926 lobular breast cancer cells are triple-negative but their microarray profile uncovers a luminal subtype. *Cancer Sci* 2013;104(12):1726-1730
- Eminaga O, Hinkelammert R, Abbas M, Titze U, Eltze E, Bettendorf O, Semjonow A. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and topographical distribution in 1,374 prostatectomy specimens: existence of HGPIN near prostate cancer. *Prostate* 2013;73(10):1115-1122
- Eminaga O, Hinkelammert R, Titze U, Abbas M, Eltze E, Bettendorf O, Semjonow A. The presence of positive surgical margins in patients with organ-confined prostate cancer results in biochemical recurrence at a similar rate to that in patients with extracapsular extension and PSA$\leq 10\text{ng/ml}$. *Urol Oncol* 2014;32(1):32.e17-32.e25
- Freitag L, von Kaisenberg C, Kreipe H, Hussein K. Expression analysis of leukocytes attracting cytokines in chronic histiocytic intervillositis of the placenta. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(6):1103-1111
- Gebauer K, Peters I, Dubrowskaja N, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. Hsa-mir-124-3 CpG island methylation is associated with advanced tumours and disease recurrence of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108(1):131-138
- Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, Lehmann U, Kreipe HH, Ivens K, Barg-Hock H, Schulz TF, Heim A. Delayed seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 from a multiorgan donor. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1417-1424
- Goldschmidt I, Stieghorst H, Munteanu M, Poynard T, Schlue J, Streckenbach C, Baumann U. The use of transient elastography and non-invasive serum markers of fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2013;17(6):525-534
- Gösling T, Pichlmaier MA, Länger F, Krettek C, Hüfner T. Two-stage multilevel en bloc spondylectomy with resection and replacement of the aorta. *Eur Spine J* 2013;22 Suppl 3:S363-8
- Guhr SS, Sachs M, Wegner A, Becker JU, Meyer TN, Kietzmann L, Schlossarek S, Carrier L, Braig M, Jat PS, Stahl RA, Meyer-Schwesinger C. The expression of podocyte-specific proteins in parietal epithelial cells is regulated by protein degradation. *Kidney Int* 2013;84(3):532-544
- Haas DA, Bala K, Büsche G, Weidner-Glunde M, Santag S, Kati S, Gramolelli S, Damas M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Rückert J, Varga Z, Keri G, Schulz TF. The Inflammatory Kinase MAP4K4 Promotes Reactivation of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus and Enhances the Invasiveness of Infected Endothelial Cells. *PLoS Pathog* 2013;9(11):e1003737
- Hardtke-Wolenski M, Fischer K, Noyan F, Schlue J, Falk CS, Stahlhut M, Woller N, Kuehnel F, Taubert R, Manns MP, Jaeckel E. Genetic predisposition and environmental danger signals initiate chronic autoimmune hepatitis driven by CD4(+) T cells. *Hepatology* 2013;58(2):718-728
- Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, Loeffler M, Reifenberger G, Pietsch T, von Deimling A, Weller M, German Glioma Network. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res* 2013;19(18):5146-5157
- Hasemeier B, Geffers R, Bartels S, Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U. Archival bone marrow trephines are suitable for high-throughput mutation analysis using next generation sequencing technology. *Haematologica* 2013;98(9):e115-e116
- Hauck G, Jonigk D, Göhring G, Kreipe H, Hussein K. Myelofibrosis in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms is associated with aberrant karyotypes. *Cancer Genet* 2013;206(4):116-123

- Hertel H, Soergel P, Muecke J, Schneider M, Papendorf F, Laenger F, Gratz KF, Hillemanns P. Is there a place for sentinel technique in treatment of vaginal cancer?: feasibility, clinical experience, and results. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(9):1692-1698
- Hong B, Nakamura M, Hartmann C, Brandis A, Ganser A, Krauss JK. Delayed distant spinal metastasis in thymomas. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(26):E1709-13
- Hua X, Deuse T, Chen YJ, Wulff H, Stubbendorff M, Köhler R, Miura H, Länger F, Reichenspurner H, Robbins RC, Schrepfer S. The potassium channel KCa3.1 as new therapeutic target for the prevention of obliterative airway disease. *Transplantation* 2013;95(2):285-292
- Hupe MC, Merseburger AS, Lokeshwar VB, Eggers H, Rott H, Wegener G, Abbas M, Kuczyk MA, Herrmann TR. Age-an independent prognostic factor of clinical outcome in renal malignancies: results of a large study over two decades. *World J Urol* 2014;32(1):115-121
- Hussein K, Matin E, Nerlich AG. Paleopathology of the juvenile Pharaoh Tutankhamun-90th anniversary of discovery. *Virchows Arch* 2013;463(3):475-479
- Jbeily N, Suckert I, Gonnert FA, Acht B, Bockmeyer CL, Grossmann SD, Blaess MF, Lueth A, Deigner HP, Bauer M, Claus RA. Hyperresponsiveness of mice deficient in plasma-secreted sphingomyelinase reveals its pivotal role in early phase of host response. *J Lipid Res* 2013;54(2):410-424
- Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, Müller M, Izykowski N, Hong J, Hong K, Kim SH, Dorsch M, Mahadeva R, Laenger F, Kreipe H, Braun A, Shahaf G, Lewis EC, Welte T, Dinarello CA, Janciauskiene S. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(37):15007-15012
- Jonigk D, Izykowski N, Maegel L, Schormann E, Maecker-Kolhoff B, Laenger F, Kreipe H, Hussein K. MicroRNA expression in Epstein-Barr virus-associated post-transplant smooth muscle tumours is related to leiomyomatous phenotype. *Clin Sarcoma Res* 2013;3(1):9-3329-3-9
- Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Becker JU, Pape L. Correlations with six-month protocol biopsy findings in pediatric transplant recipients on low- and regular-dose CNi regimens. *Clin Transplant* 2013;27(2):319-323
- Karch I, Schipper E, Christgen H, Kreipe H, Lehmann U, Christgen M. Is Upregulation of BCL2 a Determinant of Tumor Development Driven by Inactivation of CDH1/E-Cadherin? *PLoS One* 2013;8(8):e73062
- Karra N, Nassar T, Länger F, Benita S, Borlak J. Safety and proof-of-concept efficacy of inhaled drug loaded nano- and immunonanoparticles in a c-Raf transgenic lung cancer model. *Curr Cancer Drug Targets* 2013;13(1):11-29
- Kezic A, Becker JU, Thaiss F. The effect of mTOR-inhibition on NF-kappaB activity in kidney ischemia-reperfusion injury in mice. *Transplant Proc* 2013;45(5):1708-1714
- Kezic A, Thaiss F, Becker JU, Tsui TY, Bajcetic M. Effects of everolimus on oxidative stress in kidney model of ischemia/reperfusion injury. *Am J Nephrol* 2013;37(4):291-301
- Klapdor R, Mücke J, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. Value and Advantages of Preoperative Sentinel Lymph Node Imaging With SPECT/CT in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(2):295-302
- Koelsche C, Sahn F, Capper D, Reuss D, Sturm D, Jones DT, Kool M, Northcott PA, Wiestler B, Böhmer K, Meyer J, Mawrin C, Hartmann C, Mittelbronn M, Platten M, Brokinkel B, Seiz M, Herold-Mende C, Unterberg A, Schittenhelm J, Weller M, Pfister S, Wick W, Korshunov A, von Deimling A. Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* 2013;126(6):907-915
- Kotlarz D, Zietara N, Uzel G, Weidemann T, Braun CJ, Diestelhorst J, Krawitz PM, Robinson PN, Hecht J, Puchalka J, Gertz EM, Schäffer AA, Lawrence MG, Kardava L, Pfeifer D, Baumann U, Pfister ED, Hanson EP, Schambach A, Jacobs R, Kreipe H, Moir S, Milner JD, Schwille P, Mundlos S, Klein C. Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome. *J Exp Med* 2013;210(3):433-443
- Kramer MW, Abbas M, Kabbani M, Imkamp F, Nagele U, Bach T, Jutzi S, von Klot C, Becker J, Merseburger AS, Kuczyk MA, Kreipe HH, Herrmann TR. Superiority of the EF-120-00-3F biopsy forceps in the histopathological evaluation of upper urinary tract specimens. *World J Urol* 2013;DOI: 10.1007/s00345-013-1221-1
- Kramer MW, Abbas M, Pertschy S, Becker JU, Kreipe HH, Kuczyk MA, Merseburger AS, Tezval H. Clear-cell variant urothelial carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Rare Tumors* 2012;4(4):e48
- Krüger JM, Thomas M, Korn R, Dietmann G, Rutz C, Brockhoff G, Specht K, Hasmann M, Feuerhake F. Detection of Truncated HER2 Forms in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Breast Cancer Tissue Captures Heterogeneity and Is Not Affected by HER2-Targeted Therapy. *Am J Pathol* 2013;183(2):336-343
- Krüger JM, Wemmer C, Sternberger L, Bonnass C, Dietmann G, Gancarski P, Feuerhake F. Combat or surveillance? Evaluation of the heterogeneous inflammatory breast cancer microenvironment. *J Pathol* 2013;229(4):569-578
- Lass U, Hartmann C, Capper D, Herold-Mende C, von Deimling A, Meiboom M, Mueller W. Chromogenic in situ hybridization is a reliable alternative to fluorescence in situ hybridization for diagnostic testing of 1p and 19q loss in paraffin-embedded gliomas. *Brain Pathol* 2013;23(3):311-318
- Lehmann U, Bartels S, Hasemeier B, Geffers R, Schlue J, Büsche G, Hussein K, Kreipe H. SRSF2 mutation is present in the hypercellular and prefibrotic stage of primary myelofibrosis. *Blood* 2013;121(19):4011-4012
- Liu X, Wu G, Shan Y, Hartmann C, von Deimling A, Xing M. Highly prevalent TERT promoter mutations in bladder cancer and glioblastoma. *Cell Cycle* 2013;12(10):1637-1638

- Modde F, Agustian PA, Wittig J, Dämmrich ME, Forstmeier V, Vester U, Ahlenstiel T, Froede K, Budde U, Wingen AM, Schwarz A, Lovric S, Kielstein JT, Bergmann C, Bachmann N, Nagel M, Kreipe HH, Bröcker V, Bockmeyer CL, Becker JU. Comprehensive analysis of glomerular mRNA expression of pro- and antithrombotic genes in atypical haemolytic-uremic syndrome (aHUS). *Virchows Arch* 2013;462(4):455-464
- Neuhaus V, Schwarz K, Klee A, Seehase S, Förster C, Pfennig O, Jonigk D, Fieguth HG, Koch W, Warnecke G, Yusibov V, Sewald K, Braun A. Functional testing of an inhalable nanoparticle based influenza vaccine using a human precision cut lung slice technique. *PLoS One* 2013;8(8):e71728
- Patschan D, Backhaus R, Elle HJ, Schwarze K, Henze E, Becker JU, Patschan S, Müller GA. Angiotensin-2 modulates eEOC-mediated renoprotection in AKI in a dose-dependent manner. *J Nephrol* 2013;26(4):667-674
- Patschan D, Schwarze K, Lange A, Meise N, Henze E, Becker JU, Patschan S, Müller GA. Bone morphogenetic protein-5 and early endothelial outgrowth cells (eEOCs) in acute ischemic kidney injury (AKI) and 5/6-chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(3):314-322
- Pilat A, Altinkilic B, Rusz A, Izykowski N, Traenkenschuh W, Rische J, Lehmann U, Herbst C, Maegel L, Becker J, Weidner W, Jonigk D. Role of human papillomaviruses in persistent and glucocorticoid-resistant juvenile phimosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(6):716-721
- Pilat A, Altinkilic B, Schormann E, Maegel L, Izykowski N, Becker J, Weidner W, Kreipe H, Jonigk D. Congenital phimosis in patients with and without lichen sclerosis: distinct expression patterns of tissue remodeling associated genes. *J Urol* 2013;189(1):268-274
- Puls F, Goldschmidt I, Bantel H, Agne C, Bröcker V, Dämmrich M, Lehmann U, Berrang J, Pfister ED, Kreipe HH, Baumann U. Auto-phagy-enhancing drug carbamazepine diminishes hepatocellular death in fibrinogen storage disease. *J Hepatol* 2013;59(3):626-630
- Purrucker JC, Hund E, Ringleb PA, Hartmann C, Rohde S, Schönland S, Steiner T. Cerebral amyloid angiopathy-an underdiagnosed entity in younger adults with lobar intracerebral hemorrhage? *Amyloid* 2013;20(1):45-47
- Rafikova O, Rafikov R, Kumar S, Sharma S, Aggarwal S, Schneider F, Jonigk D, Black SM, Tofovic SP. Bosentan inhibits oxidative and nitrosative stress and rescues occlusive pulmonary hypertension. *Free Radic Biol Med* 2013;56:28-43
- Reuss DE, Piro RM, Jones DT, Simon M, Ketter R, Kool M, Becker A, Sahm F, Pusch S, Meyer J, Hagenlocher C, Schweizer L, Capper D, Kickingereeder P, Mucha J, Koelsche C, Jäger N, Santarius T, Tarpey PS, Stephens PJ, Andrew Futreal P, Wellenreuther R, Kraus J, Lenartz D, Herold-Mende C, Hartmann C, Mawrin C, Giese N, Eils R, Collins VP, König R, Wiestler OD, Pfister SM, von Deimling A. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol* 2013;125(3):351-358
- Sahm F, Bissel J, Koelsche C, Schweizer L, Capper D, Reuss D, Böhmer K, Lass U, Göck T, Kalis K, Meyer J, Habel A, Brehmer S, Mittelbronn M, Jones DT, Schittenhelm J, Urbschat S, Ketter R, Heim S, Mawrin C, Hainfellner JA, Berghoff AS, Preusser M, Becker A, Herold-Mende C, Unterberg A, Hartmann C, Kickingereeder P, Collins VP, Pfister SM, von Deimling A. AKT1E17K mutations cluster with meningotheial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry. *Acta Neuropathol* 2013;126(5):757-762
- Scharenberg C, Eckardt A, Tiede C, Kreipe H, Hussein K. Expression of caspase 14 and filaggrin in oral squamous carcinoma. *Head Neck Pathol* 2013;7(4):327-333
- Scharf M, Neef S, Freund R, Geers-Knörr C, Franz-Wachtel M, Brandis A, Krone D, Schneider H, Groos S, Menon MB, Chang KC, Kraft T, Meissner JD, Boheler KR, Maier LS, Gaestel M, Scheibe RJ. Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinases 2 and 3 Regulate SERCA2a Expression and Fiber Type Composition To Modulate Skeletal Muscle and Cardiomyocyte Function. *Mol Cell Biol* 2013;33(13):2586-2602
- Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grosshennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2013;95(1):240-246
- Sossdorf M, Fischer J, Meyer S, Dahlke K, Wissuwa B, Seidel C, Schrepper A, Bockmeyer CL, Lupp A, Neugebauer S, Schermler D, Rödel J, Claus RA, Otto GP. Physical exercise induces specific adaptations resulting in reduced organ injury and mortality during severe polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2013;41(10):e246-55
- Tezval H, Atschekzei F, Peters I, Waalkes S, Hennenlotter J, Stenzl A, Becker JU, Merseburger AS, Kuczyk MA, Serth J. Reduced mRNA expression level of corticotropin-releasing hormone-binding protein is associated with aggressive human kidney cancer. *BMC Cancer* 2013;13:199-2407-13-199
- Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H, Hussein K. Risk factors and prognosis in T-cell posttransplantation lymphoproliferative diseases: reevaluation of 163 cases. *Transplantation* 2013;95(3):479-488
- Vajen B, Modlich U, Schienke A, Wolf S, Skawran B, Hofmann W, Büsche G, Kreipe H, Baum C, Santos-Barriopedro I, Vaquero A, Schlegelberger B, Rudolph C. Histone methyltransferase Suv39h1 deficiency prevents Myc-induced chromosomal instability in murine myeloid leukemias. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(4):423-430
- van den Bent MJ, Hartmann C, Preusser M, Ströbel T, Dubbink HJ, Kros JM, von Deimling A, Boisselier B, Sanson M, Halling KC, Diefes KL, Aldape K, Giannini C. Interlaboratory comparison of IDH mutation detection. *J Neurooncol* 2013;112(2):173-178

von Falck C, Meyer B, Fegbeutel C, Länger F, Bengel F, Wacker F, Rodt T. Imaging features of primary Sarcomas of the great vessels in CT, MRI and PET/CT: a single-center experience. *BMC Med Imaging* 2013;13(1):25

von Laffert M, Warth A, Penzel R, Schirmacher P, Jonigk D, Kreipe H, Schildhaus HU, Merkelbach-Bruse S, Büttner R, Reu S, Kerler R, Jung A, Kirchner T, Wölfel C, Petersen I, Rodriguez R, Jochum W, Bartsch H, Fisseler-Eckhoff A, Berg E, Lenze D, Dietel M, Hummel M. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multi-centre ALK-testing. *Lung Cancer* 2013;81(2):200-206

Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, Bergmann T, Bockmeyer CL, Eigentler T, Fluck M, Garbe C, Gutzmer R, Grabbe S, Hauschild A, Hein R, Hunderfoan G, Justich A, Keller U, Klein C, Mateus C, Mohr P, Paetzold S, Satzger I, Schandendorf D, Schlaeppli M, Schuler G, Schuler-Thurner B, Trefzer U, Ulrich J, Vaubel J, von Moos R, Weder P, Wilhelm T, Goppner D, Dummer R, Heinzelring LM. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013;8(1):e53745

Warth A, Fink L, Fisseler-Eckhoff A, Jonigk D, Keller M, Ott G, Rieker RJ, Sinn P, Söder S, Soltermann A, Willenbrock K, Weichert W, Pulmonary Pathology Working Group of the German Society of Pathology. Interobserver agreement of proliferation index (Ki-67) outperforms mitotic count in pulmonary carcinoids. *Virchows Arch* 2013;462(5):507-513

Wick W, Steinbach JP, Platten M, Hartmann C, Wenz F, von Deimling A, Shei P, Moreau-Donnet V, Stoffregen C, Combs SE. Enzastaurin before and concomitant with radiation therapy, followed by enzastaurin maintenance therapy, in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1405-1412

Wilsdorf N, Eiz-Vesper B, Henke-Gendo C, Diestelhorst J, Oschlies I, Hussein K, Pape L, Baumann U, Tonshoff B, Pohl M, Hocker B, Wingen AM, Klapper W, Kreipe H, Schulz TF, Klein C, Maecker-Kolhoff B. EBV-specific T-cell immunity in pediatric solid organ graft recipients with posttransplantation lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2013;95(1):247-255

Wolf S, Rudolph C, Morgan M, Büsche G, Salguero G, Stripecke R, Schlegelberger B, Baum C, Modlich U. Selection for Evi1 activation in myelomonocytic leukemia induced by hyperactive signaling through wild-type NRas. *Oncogene* 2013;32(25):3028-3038

Yang M, Büsche G, Ganser A, Li Z. Cytological characterization of murine bone marrow and spleen hematopoietic compartments for improved assessment of toxicity in preclinical gene marking models. *Ann Hematol* 2013;92(5):595-604

Yang M, Büsche G, Ganser A, Li Z. Morphology and quantitative composition of hematopoietic cells in murine bone marrow and spleen of healthy subjects. *Ann Hematol* 2013;92(5):587-594

Zell S, Schmitt R, Witting S, Kreipe HH, Hussein K, Becker JU. Hypoxia Induces Mesenchymal Gene Expression in Renal Tubular

Epithelial Cells: An in vitro Model of Kidney Transplant Fibrosis. *Nephron Extra* 2013;3(1):50-58

Übersichtsarbeiten

AGO, DGS, SGS, OGS, Panelists, Executive Board Members, Hoffmann J, Souchon R, Lebeau A, Öhlschlegel C, Gruber G, Rageth C, Weber W, Harbeck N, Janni W, Kreipe H, Fitzal F, Resch A, Bago-Horvath Z, Peintinger F. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(10):2277-2283

Bachmann S, Panzica M, Brunnemer U, Stueber V, Länger F, Kaltenborn A, Schrem H, Bektas H. Diagnostik und Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten. *Chirurg* 2013;84(7):566-571

Cario H, McMullin MF, Bento C, Pospisilova D, Percy MJ, Hussein K, Schwarz J, Aström M, Hermouet S, MPN&MPN-EuroNet. Erythrocytosis in children and adolescents-classification, characterization, and consensus recommendations for the diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(11):1734-1738

Freitag L, von Kaisenberg C, Kreipe H, Hussein K. Evaluierung des intrauterinen Fruchttods: Stellenwert der Untersuchung fetaler, plazentarer und maternaler Faktoren. *Pathologie* 2014;35(1):77-82

Gillenberg AK, Länger F, Brunnemer U, Grünwald V, Krettek C, Gösling T. Stellenwert der sonographisch kontrollierten perkutanen Stanzbiopsie in der Diagnostik von Weichgewebstumoren. *Orthopädie* 2013;42(11):941-947

Herth FJ, Bubendorf L, Gutz S, Morresi-Hauf A, Hummel M, Junker K, Lehmann U, Petersen I, Schnabel PA, Warth A. Diagnose und prädiktive Analysen an zytologischen und bioptischen Tumorproben nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome: aktuelle Strategien und Herausforderungen. *Pneumologie* 2013;67(4):198-204

Hussein K, Maecker-Kolhoff B, Donnerstag F, Laenger F, Kreipe H, Jonigk D. Epstein-barr virus-associated smooth muscle tumours after transplantation, infection with human immunodeficiency virus and congenital immunodeficiency syndromes. *Pathobiology* 2013;80(6):297-301

Hussein K, Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients. *Pathobiology* 2013;80(6):289-296

Junker K, Länger F, Schnabel P. Update Pneumopathologie: Bericht der AG Pneumopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Pathologie* 2013;34 Suppl 2:304-307

Lebeau A, Kreipe H, Dietel M, Schlake W, Kreienberg R. Mammakarzinom: aktuelle Empfehlungen für Pathologen auf Basis der S3-Leitlinie. *Pathologie* 2013;34(4):293-302; quiz 303-4

Schramek GG, Stoesandt D, Reising A, Kielstein JT, Hiss M, Kielstein H. Imaging in anatomy: a comparison of imaging techniques in embalmed human cadavers. *BMC Med Educ* 2013;13(1):143

van Krieken JH, Normanno N, Blackhall F, Boone E, Botti G, Carneiro F, Celik I, Ciardiello F, Cree IA, Deans ZC, Edsjo A, Groenen PJ, Kamarainen O, Kreipe HH, Ligtenberg MJ, Marchetti A, Murray S,

Opdam FJ, Patterson SD, Patton S, Pinto C, Rouleau E, Schuurin E, Sterck S, Taron M, Tejpar S, Timens W, Thunnissen E, van de Ven PM, Siebers AG, Dequeker E. Guideline on the requirements of external quality assessment programs in molecular pathology. *Virchows Arch* 2013;462(1):27-37

Warth A, Bubendorf L, Gütz S, Morresi-Hauf A, Hummel M, Junker K, Lehmann U, Petersen I, Schnabel PA. Molekularpathologische Diagnostik in der Zytopathologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Standardisierung der Materialprozessierung. *Pathologie* 2013;34(4):310-317

Abstracts

2013 wurden 24 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Christgen, Matthias (PD Dr. med. PhD): Molekularpathologie und Tumorbologie des lobulären Mammakarzinoms.

Hussein, Kais (PD Dr. med.): Expression regulatorischer microRNA bei BCR-ABL-negativen myeloproliferativen Neoplasien und myelodysplastischen Syndromen.

Jonigk, Danny David (PD Dr. med.): Aberrierender reparativer Gewebeumbau: Histopathologie und Molekularpathologie.

Promotionen

Agustian, Putri Andina (Dr. med.): Diminished met signaling in podocytes contributes to the development of podocytopenia in transplant glomerulopathy.

Anwar, Sumadi Lukman (PhD MD M.Sc. Oncology): Aberrant DNA methylation at microRNA genes and imprinted loci in human hepatocellular carcinoma.

Forstmeier, Vinzent (Dr. med.): ADAMTS13 ist als Marker des kontraktiven Phänotyps glatter Gefäßmuskelzellen bei benigner Nephrosklerose vermindert.

Hauck, Gesa Helen (Dr. med.): Zytogenetische Aberrationen in Philadelphia Chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien.

Heil, Charlotte Anna-Maria (Dr. med.): IPH-926 als Modell für klonale Evolution im lobulären Mammakarzinom.

Kollecker, Inga (Dr. med.): Subcellular distribution of the sodium iodide symporter in benign and malignant thyroid tissues.

Pasedag, Thomas (Dr. med.): Klinischer Verlauf und Langzeitergebnisse von neurochirurgisch versorgten insulinären Hirntumoren.

Seegers, Anna Katharina (Dr. med.): Charakterisierung von myeloproliferativen Neoplasien mit kombinierter JAK2V617F Mutation und BCR-ABL Translokation.

Tiede, Christina (Dr. med.): Risikofaktoren und Prognose von T-Zell-Posttransplant lymphoproliferativen Erkrankungen: Reevaluation von 163 Fällen.

Stipendien

Hussein, K. (PD Dr. med.): Untersuchung der Expression von Fibrose-assoziierten Zytokinen, toll-like-Rezeptoren und microRNA in der chronischen myeloischen Leukämie (CML) bei Kinder und Jugendlichen. Förderer: Tumorstiftung der MHH (Zytokin-Stipendium).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Becker, J. U. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Kidney International*, *Journal of Pathology*, *Der Pathologe*.

Bockmeyer, C. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *BMC Nephrologie*.

Büsche, G. (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Leukemia*, *Annals of Hematology*.

Christgen, M. (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Clinical and Experimental Cancer Research*, *Virchows Archive*.

Feuerhake, F. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*, *Virchows Archive*.

Hartmann, C. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Acta Neuropathologica*, *Acta Neuropathologica communications*, *Neurosurgery Review*, *Neurooncology*, *Journal of Neurooncology*, *Clinical Cancer Research*, *Virchows Archive*, *BioMed Research International* Gutachter für Drittmittelgeber: Sander-Stiftung, Croatian Science Foundation, Agence National de la Recherche Editorial Board Member: *Neurooncology*, *Acta Neuropathologica communications*.

Hussein, K. (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.

Kreipe, H. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Clinical Pathology*, *Clinical Cancer Research*, *Blood*, *International Journal of Cancer*, *Annals of Hematology*, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *Virchows Archive*, *Pathobiology* Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, Sander-Stiftung, National Health Service (NHS/UK), Leukemia Research Fund (UK), Mitglied im DFG-Fachkollegium Medizin, Mitglied im Fachausschuss Krebstherapie-Studien der Deutschen Krebshilfe Associate Editor: *Virchows Archive*, *Annals of Hematology*.

Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Fachzeitschriften: *BMC Medical Genomics*, *Clin Can Res*, *Epigenetics*, *Epigenomics*, *Int J Cancer*, *Molecular Cancer*, *Molecular Medicine*, *Nature Medicine*, *Nature Methods*, u.a.; Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Krebshilfe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Pink Ribbon (Niederlande).

Institut für Rechtsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Klintschar

Tel.: 0511/532-4570 • E-Mail: rechtsmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/rechtsmedizin.html

■ Keywords: Kinderschutz, Beweissicherung, Toxikologie, Genexpressionsanalysen, mt-DNA, SIDS, Todesfallanalysen

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 rechtsmedizinischen Expertenwissens in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen (KVN) rechtsmedizinische Telekonsile "Forensikon" angeboten. Daraus entspringende Leistungen und Fragestellungen werden einer gründlichen Evaluation unterzogen. Ein Schwerpunkt der histologischen Untersuchungen der Abt. bilden Altersbestimmungen von Verletzungen und Myokardinfarkten. Die diesbezügliche wissenschaftliche Forschung unserer Abt. 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. Zusätzlich werden, unter anderem in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik, die genetischen Grundlagen des plötzlichen Säuglingstodes (SIDS) erforscht.

Forschungsprojekte

Ermittlung des Wassergehalts parenchymatöser Organe

In diesem Projekt wird im Rahmen der im Institut für Rechtsmedizin durchgeführten Obduktionen der Wassergehalt verschiedener parenchymatöser Organe des menschlichen Körpers – unter Erfassung der zum Tode führenden Erkrankung und der Länge der Agonie (Sterbephase) – ermittelt.

Dadurch soll versucht werden, anhand verschiedener Todesursachen und der damit verknüpften (erwarteten) Agoniezeit, die Todesursache zu verifizieren.

Etwa sollte bei einer sehr kurzen Agonie, beispielsweise durch ein Polytrauma, die den Menschen innerhalb von

Sekunden tötet, der Organismus gar nicht mehr in der Lage sein, mit einer Flüssigkeitseinlagerung in das Hirn oder die inneren Organe zu reagieren.

Bei einer langen Agoniezeit hingegen, beispielsweise beim Versterben im diabetischen Koma oder einer Intoxikation, sind deutliche Flüssigkeitseinlagerungen – als Reaktion des Körpers auf eine einsetzende Hypoxie – zu erwarten.

In der praktischen Anwendung könnten die so gewonnenen Erkenntnisse in Zukunft dann, nach entsprechend großem Untersuchungsumfang, dazu benutzt werden, bei deutlicher Abweichung von den Erwartungswerten die Plausibilität der angenommenen Todesursache zu überprüfen, um beispielsweise ein Tötungsdelikt von einem vorgetäuschten natürlichen Tod zu unterscheiden. Schätzungen gehen dabei von immerhin ca. 1.300 nicht erkannten Tötungsdelikten pro Jahr, allein in Deutschland, aus.

Das Projekt gründet auf die Forschungen bezüglich der postmortalen Quantifizierung des Hirnödems durch objektive Messung der Gewebsfeuchte, die im letzten Jahr in Kooperation mit dem Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik, Institutsleiter: Zimmermann, Stefan (Prof. Dr.-Ing.), der Leibniz Universität Hannover durchgeführt wurden. Dieses Projekt war auf die Untersuchung des Hirngewebes beschränkt, zeigte jedoch eine hervorragende Korrelation zwischen den beiden angewandten unabhängigen Untersuchungsmethoden.

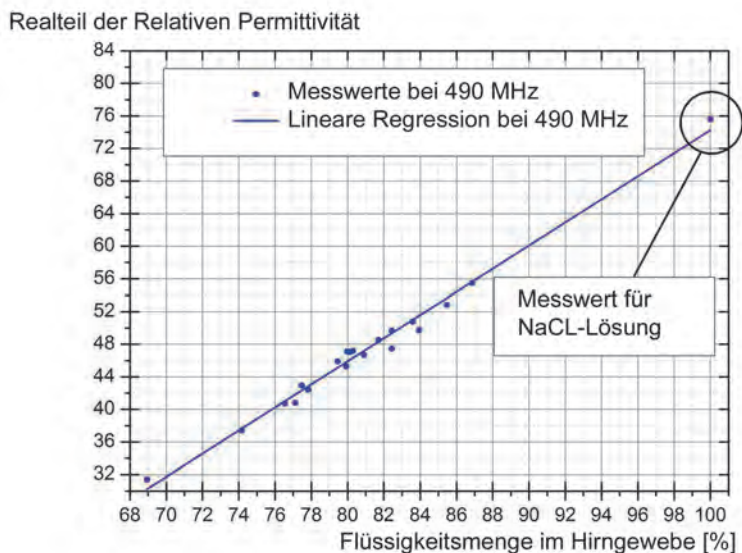


Abb. 1: Korrelation

In der aktuellen Untersuchung wurde zusätzlich auch Gewebe der Lunge, der Leber, der Milz und der Nieren bezüglich ihres Feuchtigkeitsgehalts untersucht.

Die Messergebnisse wurden durch zwei unterschiedliche Arten ermittelt. Als „Goldstandard“ wurde die thermogravimetrische Methode der Feuchtemessung angewandt. Die Probe wird nach entsprechender Präparation in einen Mikrowellentrockner gegeben.



Abb. 2: Mikrowellentrockner

Hierin wird das Feuchtgewicht mittels einer unter dem Probenaufnahme (kleines Bild in Abb. 2) befindlichen Waage ermittelt, dann die Probe temperaturkontrolliert durch Mikrowellenstrahlung erhitzt (eine vorgegebene Maximaltemperatur der Probe wird überwacht und nicht überschritten), bis sie kein Gewicht mehr verliert, also kein Wasser mehr aus der Probe verdampft. Aus der Differenz zwischen Feucht- und Trockengewicht wird dann der Wassergehalt der Probe errechnet. Dieses Verfahren ist seit Jahrzehnten bekannt, wurde aber erst durch die Entwicklung der Mikrowellentrockner bezüglich der Austrocknungszeit erheblich optimiert und ist nun in einem Zeitfenster von < 10 Minuten (gegenüber in der Literatur geforderten 96 Stunden im Trockenschrank) anwendbar.

Ferner wurde zusätzlich eine Messung der Proben im elektromagnetischen Hochfrequenzfeld (HF) durchgeführt, was einer indirekten Messung entsprach. Bei diesem Verfahren wird die Relative Permittivität gemessen, was der Beschreibung der dielektrischen Polarisierung eines Materials entspricht und damit ein Maß für die Durchlässigkeit für elektrische Felder ist. Die Relative Permittivität hat einen Realteil und einen Imaginärteil, wobei der Realteil ($\epsilon' r'$) durch verschiedene Polarisationsmechanismen bestimmt wird. Diese können mit steigender Frequenz des elektrischen Feldes nach und nach der „Umpolung“ nicht mehr folgen. Der Imaginärteil ($\epsilon'' r''$) ist ein Maß für die Verluste im Material durch die Erwärmung durch die applizierte elektromagnetische Strahlung. Das Verfahren wurde im Rahmen der Hirnödemmessungen zunächst als koaxiales System mit einer Messkammer realisiert, die zur Messung vollständig und luftfrei mit Hirngewebe gefüllt werden musste.

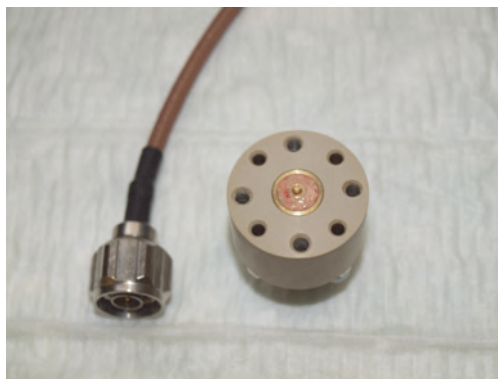


Abb. 3: Messkammer

Da die zu untersuchenden Gewebe jedoch, anders als Hirngewebe, nicht von breiiger Konsistenz sind und ohne Lufteinschlüsse in die Messkammer eingebracht werden konnten, wurde ein so genanntes „open-end“ Coaxial-System erprobt. Bei diesem Verfahren wird ein coaxialer Sensor direkt auf die Oberfläche der Probe aufgesetzt.

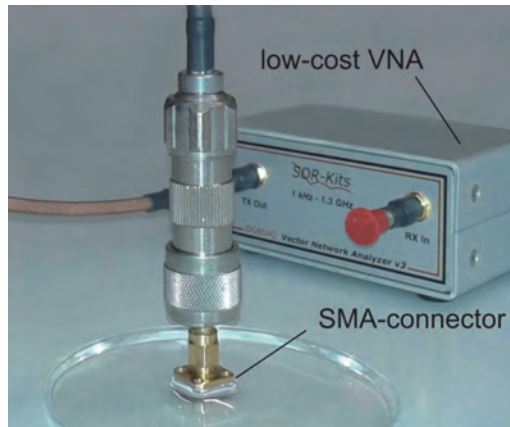


Abb. 4: Messkopf

Bei Auftreffen einer so genannten transversen elektromagnetischen (TEM)-Welle auf eine Probe führt dies zur Erzeugung eines elektromagnetischen Feldes, das wenige Millimeter tief in die Probe eindringt. Abbildung 5 zeigt die Simulation (mittels: CST MICROWAVE STUDIO® 2013) eines solchen elektromagnetischen Feldes.

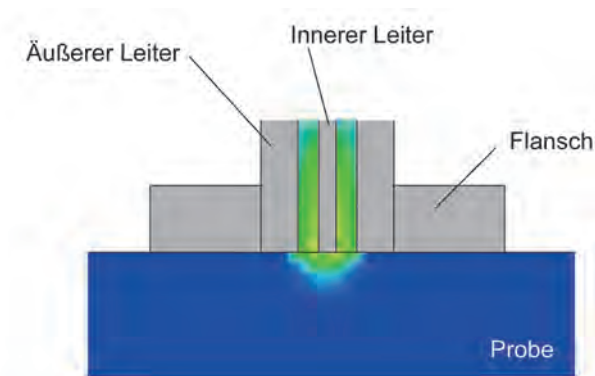


Abb. 5: Schema HF-Messung

Auch dieses Verfahren wurde vom Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik entwickelt und betreut. Wiederum wurde die thermogravimetrische Messung als Referenz verwendet, ferner wurde mittels einer hydrostatischen Waage die Dichte jeder Organprobe ermittelt.

Die Erhebung der Daten ist noch nicht abgeschlossen. Die Auswertung der Daten wird sich auf die Evaluation des neuartigen Meßsystems richten und dessen Messqualität im Vergleich zum „Goldstandard“ überprüfen. Ferner sollen die Ergebnisse für Organe, die bezüglich ihres Wassergehaltes untersucht wurden, auf ihre Tauglichkeit im Rahmen der Überprüfung der Plausibilität der Arbeitshypothese bewertet werden. Auch der Einfluss von – entweder im Rahmen der Obduktion festgestellter oder polizeilicherseits/ärztlicherseits vorbereiteter – Krankheiten auf den Wassergehalt der Organe soll anhand des untersuchten Probenumfangs überprüft werden.

Im Ausblick steht die Erarbeitung eines Wegweisers mit erwartbaren Parametern im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Todesursachen, wodurch mögliche auftretende Unstimmigkeiten aufgedeckt und somit ein selbstverschuldeter nicht-natürlicher oder natürlicher Tod von einem Tötungsdelikt unterschieden werden könnten, auch wenn dementsprechende makroskopische Hinweise dafür fehlen.

■ Projektleitung: Hagemeyer, Lars (Dr. med.); Kooperationspartner: Zimmermann, Stefan (Prof. Dr. Ing.), Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik, Leibniz Universität Hannover; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Weitere Forschungsprojekte

Projekt Kinderschutz

■ Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.), Todt, Melanie (Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration mit Unterstützung der Freundesgesellschaft der MHH e.V.

Netzwerk ProBeweis

■ Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med. univ.), Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.), Germerott, Tanja (Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration mit Unterstützung der Freundesgesellschaft der MHH e.V.

Korrelation zwischen Sequenzunterschieden in der HV3 der mt-DNA und SIDS. Genetische Grundlagen des SIDS

■ Projektleitung: Rothämel, Thomas (Dr. med.), Klintschar, Michael (Prof. Dr. med. univ.)

IT-gestützte objektivierte Befunderhebung zur mobilen Erfassung der Beeinflussung durch Alkohol und Drogen / Nachweisverfahren zur Bestimmung „Neuer Designerdrogen“ (synthetische Cannabinoide, Piperazine, Cathinone und Amphetaminderivate)

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Dziadosz, Marek, Weller, Jens- Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.); Kooperationspartner: Albrecht, Urs-Vito, (Dr. med.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik

Forensische Andrologie in der Klinischen Rechtsmedizin

■ Projektleitung: Albrecht, Knut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Ueckert, Stefan (Prof. Dr. med.), Klinik für Urologie und Urologische Onkologie MHH

Postmortale Genexpressionsanalysen

■ Projektleitung: Vennemann, Marielle (Dr. rer. nat.)

Retrospektive Analysen von Todesfällen im Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der MHH. Schwerpunkt: Iatrogene Todesfälle, Häusliche Gewalt, Verkehrsunfälle und Lungenembolien

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.), Todt, Melanie (Dr. med.), Schroeder, Günter (Dr. rer. biol. hum.), Fieguth, Armin (PD Dr. med.), Wolf-Maras, Roman

Originalpublikationen

- Albrecht UV, Khosravianarab K, Folta-Schoofs K, Teske J, Kann-giesser J, von Jan U. Mobile Smarttracking - Finding Objective Parameters for Determining Fitness to Drive. *Biomed Tech (Berl)* 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4292
- Bertram A, Haenel SS, Hadem J, Hoepfer MM, Gottlieb J, Warnecke G, Kaschinski S, Hafer C, Kühn-Velten WN, Günther D, Kielstein JT. Tissue concentration of paraquat on day 32 after intoxication and failed bridge to transplantation by extracorporeal membrane oxygenation therapy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:45-6511-14-45
- Bode-Jänisch S, Schütz S, Schmidt A, Tschernig T, Debertin AS, Fieguth A, Hagemeyer L, Teske J, Suerbaum S, Klintschar M, Bange FC. Serum procalcitonin levels in the postmortem diagnosis of sepsis. *Forensic Sci Int* 2013;226(1-3):266-272
- Döberentz E, Hagemeyer L, Madea B. Suizid im hohen Alter-Fallbericht eines ungewöhnlichen Erhängens in liegender Position. *Arch Kriminol* 2013;232(1-2):34-42
- Dos Santos AB, Binoki D, Silva LF, de Araujo BB, Otter ID, Annoni R, Tsokos M, Stein RT, Hiemstra PS, Rabe KF, Debertin A, Tschernig T, Mauad T. Immune cell profile in infants' lung tissue. *Ann Anat* 2013;195(6):596-604
- Dziadosz M, Weller JP, Klintschar M, Teske J. Adduct supported analysis of gamma-hydroxybutyrate in human serum with LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem* 2013;405(20):6595-6597
- Dziadosz M, Weller JP, Klintschar M, Teske J. Scheduled multiple reaction monitoring algorithm as a way to analyse new designer drugs combined with synthetic cannabinoids in human serum with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013;929:84-89
- Germerott T, Preiss US, Ross SG, Thali MJ, Flach PM. Postmortem ventilation in cases of penetrating gunshot and stab wounds to the chest. *Leg Med (Tokyo)* 2013;15(6):298-302
- Haas C, Hanson E, Anjos MJ, Ballantyne KN, Banemann R, Bhoelai B, Borges E, Carvalho M, Courts C, De Cock G, Drobnic K, Dotsch M, Fleming R, Franchi C, Gomes I, Hadzic G, Harbison SA, Hartevelde J, Hjort B, Hollard C, Hoff-Olsen P, Huls C, Keyser C, Maronas O, McCallum N, Moore D, Morling N, Niederstatter H, Noel F, Parson W, Phillips C, Popielarz C, Roeder AD, Salvaderi L, Sauer E, Schneider PM, Shanthan G, Court DS, Turanska M, van Oorschot RA, Vennemann M, Vidaki A, Zatkalikova L, Ballantyne J. RNA/DNA co-analysis from human menstrual blood and vaginal secretion stains: Results of a fourth and fifth collaborative EDNAP exercise. *Forensic Sci Int Genet* 2014;8(1):203-212
- Hagemeyer L, Madea B, Klintschar M, Albrecht K. Letale Komplikationen nach Anlage suprapubischer Harnblasenkatheter. *Rechtsmedizin* 2013;23(6):454-459
- Kati S, Tsao EH, Günther T, Weidner-Glunde M, Rothämel T, Grundhoff A, Kellam P, Schulz TF. Activation of the B cell antigen receptor triggers reactivation of latent Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in B cells. *J Virol* 2013;87(14):8004-8016
- Kierys A, Zaleski R, Buda W, Pikus S, Dziadosz M, Goworek J. Nanostructured polymer-titanium composites and titanium oxide through polymer swelling in titania precursor. *Colloid Polym Sci* 2013;291(6):1463-1470
- Kneisel S, Teske J, Auwärter V. Analysis of synthetic cannabinoids in abstinence control: long drug detection windows in serum and implications for practitioners. *Drug Test Anal* 2014;6(1-2):135-136
- Läer K, Vennemann M, Rothämel T, Klintschar M. Association between polymorphisms in the P2RY1 and SSTR2 genes and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 2013;127(6):1087-1091
- Madea B, Hagemeyer L. Tod durch Atemreduktion. *Arch Kriminol* 2013;231(1-2):38-45
- Pirch J, Schulz Y, Klintschar M. A case of instantaneous rigor? *Int J Legal Med* 2013;127(5):971-974
- Rein S, Hanisch U, Zwipp H, Fieguth A, Lwowski S, Hagert E. Comparative analysis of inter- and intraligamentous distribution of sensory nerve endings in ankle ligaments: a cadaver study. *Foot Ankle Int* 2013;34(7):1017-1024
- Schyma C, Hagemeyer L, Madea B. Bloodless aortic dissection. *Forensic Sci Med Pathol* 2013;9(2):221-224
- Thieme D, Baumer C, Sachs H, Teske J. Screening and long-term retrospective for psychoactive drugs in presumptive drug-facilitated crimes using segmented single hairs. *Drug Test Anal* 2013;5(9-10):736-740
- Thorey F, Budde S, Ezechieli M, Albrecht UV, Ettinger M. Feasibility of arthroscopic placement of autologous matrix-induced chondrogenesis grafts in the cadaver hip joint. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(3):e26
- Thorey F, Ezechieli M, Ettinger M, Albrecht UV, Budde S. Access to the hip joint from standard arthroscopic portals: a cadaveric study. *Arthroscopy* 2013;29(8):1297-1307
- Todt M, Albrecht UV, Debertin AS. Innovativer Beratungsansatz bei Verdacht auf Kindesmisshandlung und sexuellen Kindesmissbrauch. Das Projekt „Kinderschutz“ im Land Niedersachsen. *Prävention* 2013;36(1):19-21
- Ückert S, Albrecht K, Kuczyk MA, Hedlund P, Oelke M. Phosphodiesterase type 1, calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide are involved in the control of human vaginal arterial vessels. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169(2):283-286
- Zack F, Raphael T, Kupfer J, Jokuszies A, Vogt PM, Büttner A, Püschel K, Schalke B, Todt M, Dettmeyer R. Vier Todesopfer nach einem Blitzenfall auf einem Golfplatz. *Rechtsmedizin* 2013;23(2):114-118

Abstracts

2013 wurden 13 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Germerott, Tanja (PD Dr. med.): Die postmortale Bildgebung in der Rechtsmedizin: neue Erkenntnisse und Methoden zur Etablierung der postmortalen Computertomographie im forensischen Workflow.

Vennemann, Marielle (PD Dr. rer. nat.): Postmortale Genexpressionsstudien: experimentelle Validierung und Beitrag zur Todesursachenfeststellung.

Promotionen

Kremer, Jonas (Dr. med.): „Spice“ und ähnliche Räuchermischungen: Untersuchung zur Prävalenz synthetischer Cannabinoidmetika.

Mohnsen, Johanna Luise (Dr. med.): Cannabinoidbefunde im Serum im Vergleich von Gelegenheitskonsumenten und Dauerkonsumenten.

Stipendien

Germerott, Tanja (Dr. med.): Habilitationsförderung des Gleichstellungsbüros der MHH, HiLF, Teilnahme Ina-Pichlmayr Mentoring.

Wissenschaftspreise

Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Khosravianarab, Khatereh, Ute von Jahn, Dr. Kanngießer Jürgen, Folta-Schoofs Kristian (Prof. Dr.) Albrecht, Urs-Vito (Dr. med.): Posterpreis 9. Symposium der DGVP und der DGRM, in Heringsdorf Beitrag „Mobiles Smarttracking - Mobile und objektivierbare Untersuchung der Fahrtüchtigkeit“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.): Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Wissenschaftlicher Beirat Rechtsmedizin.

Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.): Mitglied in der Deutschen Gesellschaft gegen Kindesmisshandlung und -vernachlässigung Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft „Forensisch-pädiatrische Diagnostik“ Mitglied des Leitungsgremiums der Arbeitsgemeinschaft „Klinische 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.

Todt, Melanie (Dr. med.): Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinderschutz in der Medizin e.V.

Germerott, Tanja (Dr. med.): Gründungsmitglied der International Society of Forensic Radiology and Imaging (ISFRI).

Hagemeyer, Lars (Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für forensische Altersdiagnostik.

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

■ Keywords: Tumorgenetik, Zytogenetik, Molekulargenetik, erbliche Krebserkrankungen, Telomere, Leukämie

Forschungsprofil

Seit seiner Gründung in 2001 hat sich das Institut für Zell- und Molekularpathologie zu einem renommierten tumorgenetischen Zentrum entwickelt. 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 gleichzeitig 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 es 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 molekularzytogenetische Untersuchungen und Überwachungen 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 molekularzytogenetischen 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 stellt die Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH/mFISH) eine wichtige Technik im Institut dar, die auch in Kooperationsprojekten häufig nachgefragt wird.

Forschungsprojekte

Telomerlängen und chromosomale Instabilität beim myelodysplastischen Syndrom

Telomere sind die sogenannten Schutzkappen der Chromosomen. Sie bestehen aus repetitiven Sequenzen (TTAGGG) mit einer Länge von mehreren Kilobasen und sind in der Lage, die Chromosomenenden vor Degradation oder fehlerhafter DNA-Reparatur zu bewahren. Dies wird durch einen Proteinkomplex am sog. T-Loop (Abb. 1) erreicht. Trotzdem verkürzen sich die Telomere mit jeder Zellteilung. Die Folge ist, dass die Schutzfunktion der Telomere im Laufe des Lebens abnimmt. Wenn die Telomere eine kritisch kurze Länge erreichen, gehen die Zellen entweder in den programmierten Zelltod oder die Telomerverkürzung wird „geheilt“, indem Chromosomen verschmelzen. Man nimmt an, dass auf diese Weise Chromosomenanomalien entstehen können.

Wir haben untersucht, welche Rolle die Telomerverkürzung beim myelodysplastischen Syndrom (MDS), einer

malignen Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen, spielt. Patienten mit MDS leiden unter den Folgen einer Knochenmarkinsuffizienz mit Anämie, gehäuften Infektionen und Blutungsneigung. Nicht selten geht ein MDS in eine akute myeloische Leukämie (AML) über. Der Nachweis von Chromosomenanomalien gibt wichtige Hinweise auf die Art und den Verlauf der MDS-Erkrankung. Oft ist der Übergang in eine AML begleitet vom Auftreten zusätzlicher Chromosomenanomalien im Rahmen einer klonalen Evolution. Die Art der chromosomalen Veränderungen beim MDS bzw. der AML lassen eine Beteiligung von dysfunktionalen Telomeren vermuten.

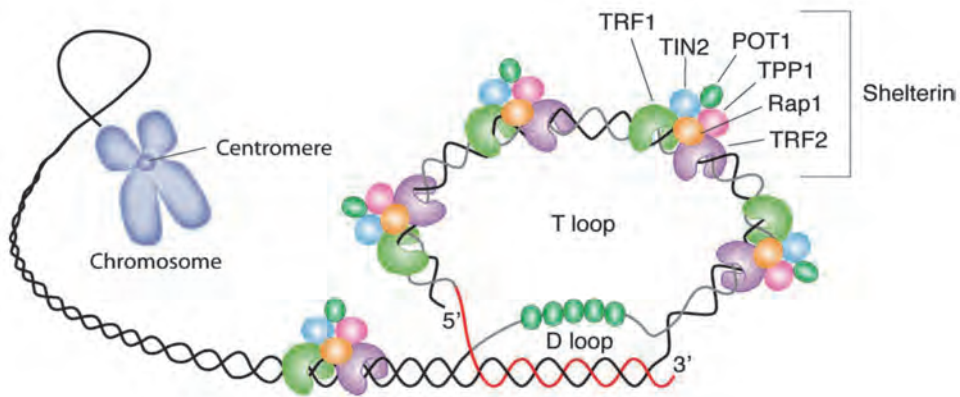


Abb. 1: Telomer T-loop Struktur und telomer-assoziierte Proteins des Shelterin-Komplexes, (Calado und Young, Blood, 2008)

Im Falle einer malignen Veränderung, wie beispielsweise hämatopoetischer Stammzellen beim MDS, aber auch bei vielen anderen Krebsarten, kann es zu einer stark erhöhten Proliferationsrate der betroffenen Zellen und somit zu einer stark erhöhten Telomerverkürzung kommen. Die Telomere dieser Zellen erreichen somit im Laufe der Pathogenese eine „kritische Kürze“ und können die Schutzkappenfunktion nicht mehr adäquat erfüllen, was zur Entstehung von Chromosomenanomalien führen kann. Neuere Studien belegten nicht nur die Bedeutung der mittleren Telomerlänge einer Zelle, sondern insbesondere die von einzelnen kritisch kurzen, dysfunktionalen Telomeren. Im klinischen Kontext eines MDS bzw. einer AML gilt es jedoch, diese Hypothese zur Entstehung der chromosomalen Instabilität zu beweisen.

Wir vermuteten, dass verschiedene zytogenetische Subgruppen des MDS unterschiedliche Telomerprofile aufweisen, in welchen einzelne kritisch kurze Telomere eine wichtige Rolle beim Übergang in eine AML und insbesondere bei der Entstehung chromosomaler Veränderungen spielen. Um dies aufzuklären, war es nötig, die Telomerlänge der einzelnen Chromosomen einer Zelle zu bestimmen. Wir nutzten dazu eine neue Methode, die Kombination von klassischer Fluoreszenz-R-Bandenanalyse und der quantitativen Telomer/Centromer-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (T/C-FISH), in welcher die Signalintensitäten der Telomere in Relation zur Signalintensität des Centromers 2 als interne Referenz gesetzt werden. Somit kann die Telomerlänge aller einzelnen Chromosomenarme in einer Zelle bestimmt werden. In unserer Kohorte aus 78 Patienten mit verschiedenen zytogenetischen und morphologischen Subtypen des MDS zeigte sich im Vergleich zu einer Kohorte von 18 Gesunden entsprechenden Alters insgesamt eine signifikante Verkürzung der Telomere. Hingegen zeigte sich keine Assoziation zwischen kurzen Telomeren und spezifischen zytogenetischen oder morphologischen Subtypen, ebenso kein signifikanter Unterschied innerhalb der verschiedenen morphologischen Subtypen. Dennoch zeigten sich in zwei Fällen mit komplex aberrantem Karyotyp sogenannte Neo-Telomere, d.h. Telomere an der Fusionsstelle von zwei Chromosomen und somit ein deutlicher Hinweis auf eine Beteiligung von Telomeren in der Entstehung chromosomaler Veränderungen, insbesondere im Krankheitsverlauf. Aufgrund dessen vermuteten wir, dass in vielen Patienten mit MDS ehemals kurze Telomere durch die Entstehung von Chromosomenanomalien sowie

die für Tumorzellen charakteristische Reaktivierung des Enzyms Telomerase, das in Stamm- und Keimzellen aktiv ist und Telomere verlängern kann, oder des „Alternativen Telomerverlängerungs“ (ALT)-Mechanismus stabilisiert wurden (s. Abb. 2). Gleichzeitig zeigten diese Daten der ersten Studie, dass Krankheitsstatus und Zeitpunkt nach Diagnose in die Betrachtung der Telomerlängen miteinbezogen werden müssen. Um hier mehr Informationen zu erhalten, führten wir in einer weiteren Studie Verlaufsanalysen von insgesamt 14 MDS Patienten mit einem genetisch definierten Subtyp mit isolierter Deletion in 5q durch. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem späteren Krankheitsprogress bereits zu einem frühen Zeitpunkt nach Erstdiagnose und vor Lenalidomid-Behandlung signifikant kürzere Telomere aufwiesen als Patienten, die keinen späteren Krankheitsprogress zeigten. In Übereinstimmung mit der zuvor aufgestellten Hypothese zeigte sich hingegen zum späteren Zeitpunkt des Progresses bzw. Verlaufs bei allen Patienten eine ähnliche Telomerlänge. Demzufolge scheinen kurze Telomere zu einem frühen Zeitpunkt nach Diagnosestellung ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall oder einen Übergang in eine akute Leukämie aufzuzeigen und können in Zukunft für die Patienten zur Risikoabschätzung und therapeutischen Entscheidungsfindung beitragen. Weiterhin liefern diese Daten den weiteren wichtigen Nachweis, dass Telomere eine fundamentale Rolle in der malignen Transformation hämatopoetischer Stammzellen spielen.

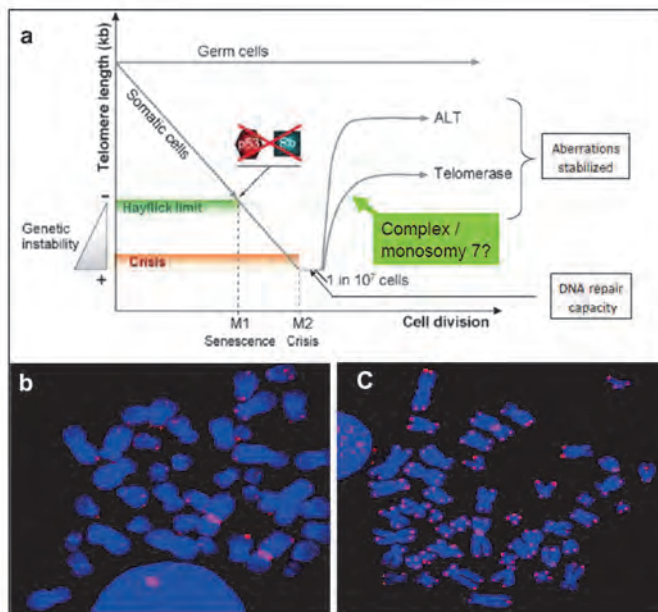


Abb. 2: a: Telomerhypothese modifiziert nach Stewart und Weinberg, Ann Rev Cell Dev Biol, 2006. b: T/C-FISH-Metaphase eines Patienten mit kurzen Telomeren. c: T/C-FISH-Metaphase eines Patienten mit normal langen Telomeren.

Die Telomerverkürzung während des natürlichen Alterungsprozesses aufgrund des End-Replikationsproblems könnte somit auch eine Erklärung für das gehäufte Auftreten des MDS bei älteren Patienten liefern. Sehr selten erkranken auch Kinder an einem MDS. In Kooperation mit der European Working Group on Childhood MDS (EWOG-MDS) konnten wir zeigen, dass Kinder mit einer genetisch bedingten Erkrankung, der Dyskeratosis Congenita (DC), früh im Leben an MDS erkranken können. Bei einer DC führen Mutationen in einer der Telomeraseuntereinheiten oder des Shelterin-Komplexes zu kritisch verkürzten Telomeren und zu einem stark erhöhten MDS-Risiko. Leider ist diese Erkrankung für den Kliniker nicht immer offensichtlich. Ziel unserer Forschungsarbeiten ist es, diese Patienten mittels

validierter Methoden zur Telomerlängenmessung und Mutationsanalysen zu identifizieren, um sie gezielt behandeln und langfristig die Prognose verbessern zu können.

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Kratz, Christian (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie, MHH; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Studienleitung EWOG-MDS, Universitätsklinikum Freiburg; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH (From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy), EXC 62/3. Rebirth-Stipendium durch DFG, Projekt: „Telomere shortening and chromosomal instability inducing malignant transformation of hematopoietic stem cells“ an Kathrin Thomay (Post-Doc)

Weitere Forschungsprojekte

Karyotypic stability of iPS and modified stem cells

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (PD Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), Coci, Emanuele, Exp. Hämatologie; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG-Chirurgie; Haase, Alexandra (Dr.), Wunderlich, Stephanie (Dr.), LEBAO; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Jädersten, Martin (Dr.), Karolinska Institute, Stockholm; Nimer, Steven (Prof. Dr.), Xu, Haiming (Dr.), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY; Jacobsen, Sten Eirik (Prof. Dr.), Woll, Petter (Dr.), Oxford University, UK; Döhner, Konstanze (Prof. Dr.), Schlenk, Richard (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Tierlabor; Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; McKenzie, Andrew (Prof. Dr.), Clark, Paula, MRC Cambridge, UK; Klein, Christoph (Prof. Dr.), Witzel, Maximilian (Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität, München.; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

Genomic integrity of reprogrammed cells

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kustikova, Olga (Dr.), Li, Zhixiong (Prof. Dr.), Schwarzer, Adrian (Dr.), Schambach, Axel (Prof. Dr.), Hoffmann, Dirk (Dr.), Kühle, Johannes, Exp. Hämatologie; Cantz, Tobias (PD Dr.), Eggenschwiler, Reto, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG-Chirurgie; Pahl, Heike (Prof. Dr.), Uniklinikum Freiburg; Skokowa, Julia (Prof. Dr.), Welte, Karl (Prof. Dr.), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Humangenetik; Kossatz-Böhlert, Uta (Dr.), Medizinische Universitätsklinik Tübingen; Götze, Katharina (PD Dr.), TU München; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Tierlabor; Venturini, Letizia (Dr.) Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Ivics, Zoltan (Prof. Dr.), Paul-Ehrlich-Institut, Langen; Fitzgibbon, Jude (Dr.), Barts Cancer Institute, London, UK; Klein, Christoph (Prof. Dr.), LMU München; Wilkens, Ludwig (Prof. Dr.), Nordstadt-Krankenhaus Hannover; Nürnberg, Peter (Prof. Dr.), Cologne Center for Genomics (CCG); Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Kreipe, Hans (Prof. Dr.), Pathologie; Schmutzler, Rita (Prof. Dr.), Universität Köln; Schumacher, Udo (Prof. Dr.), UKE Hamburg.; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

Die Rolle von p53 bei der Initiierung von chromosomaler Instabilität beim MDS mit komplexem Karyotyp

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Hussein, Kais (PD Dr.), Kreipe, Hans (Prof. Dr.), Pathologie; Flotho, Christian (Prof. Dr.), Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Heudobler, Daniel (Dr.), Rehli, Michael (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Brümmendorf, Tim (Prof. Dr.), Uniklinik RWTH Aachen; Gattermann, Norbert (Prof.

Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf; Hofbauer, Lorenz (Prof. Dr.), Platzbecker, Uwe (Prof. Dr.), Rauner, Martina (Dr.), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; Haase, Detlef (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen; Hofmann, Wolf-Karsten (Prof. Dr.), Nowak, Daniel (PD Dr.), Universitätsmedizin Mannheim; Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Jädersten, Martin (Dr.), Karolinska Institute, Stockholm; Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Krüger, Andreas (PD Dr.), Immunologie; Dobbstein, Matthias (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen; Döhner, Hartmut (Prof. Dr.), Döhner, Konstanze (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm.; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Funktionelle Konsequenzen der durch Histondeacetylierung induzierten Alteration der microRNA Expression beim hepatozellulären Karzinom

■ Projektleitung: Skawran, Britta (Dr.); Kooperationspartner: Kühnel, Florian (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: DFG

Telomerbiologie und genetische Instabilität in der Krankheitsprogression der chronisch myeloischen Leukämie (CML)

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr.); Förderung: DFG

Versorgungsoptimierung bei erblicher Belastung für Brust- und Eierstockkrebs durch ergebnisorientierte Evaluation der Gendiagnostik, Risikokalkulation, Prävention und Therapie

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); 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.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Döhner, Hartmut (Prof. Dr.), Schlenk, Richard (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm; Förderung: Universität Ulm (Novartis)

A multicentre open randomized phase II study of the efficacy and safety of azacitidine alone or in combination with lenalidomide in high-risk myeloid disease (high-risk MDS and AML) with a karyotype including del(5q) (Referenzlabor)

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Möllgard, Lars (Dr.), Karolinska University Hospital, Schweden; Förderung: The Nordic MDS Group, Stockholm, Schweden

RUNX1 alterations during leukemogenesis in congenital neutropenia

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr.); Kooperationspartner: Skokowa, Julia (Prof. Dr.), Welte, Karl (Prof. Dr.), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese; Förderung: Keine

Investigation of the Ets-transcription factor GA-binding protein α and its role in leukemogenesis

■ Projektleitung: Ripperger, Tim (Dr.), Steinemann, Doris (PD Dr.), Manukjan, Georgi (M.Sc.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.) Physiol. Chemie; Gossler, Achim (Prof. Dr.) Molekularbiologie; Förderung: Keine

Single cell analysis in childhood AML

■ Projektleitung: von Neuhoff, Nils (PD Dr.); Kooperationspartner: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr.), BFM-AML Studie; Förderung: Keine

BCR-ABL deep sequencing in paediatric ALL

■ Projektleitung: Auber, Bernd (Dr.), von Neuhoff, Nils (PD Dr.); Kooperationspartner: Kohlmann, Alexander (Dr.), Münchner Leukämie Labor; Schmitz-Agheguian, Gudrun (Dr.), Roche Diagnostics GmbH; Förderung: Keine

Genetische Prädispositionen bei familiären Leukämien

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr.), Ripperger, Tim (Dr.); Kooperationspartner: EWOG-MDS-Studiengruppe; Fitzgibbon, Jude (Dr.), Barts Cancer Institute, London, UK (EU-Kooperation); Förderung: Keine

Originalpublikationen

Ackermann M, Lachmann N, Hartung S, Eggenschwiler R, Pfaff N, Happle C, Mucci A, Göhring G, Niemann H, Hansen G, Schambach A, Cantz T, Zweigerdt R, Moritz T. Promoter and lineage independent anti-silencing activity of the A2 ubiquitous chromatin opening element for optimized human pluripotent stem cell-based gene therapy. *Biomaterials* 2014;35(5):1531-1542

Bug G, Koschmieder S, Krauter J, Heuser M, Thol F, Wiebe S, Hofmann WK, Klein SA, Wegener G, Göhring G, Heit W, Hoelzer D, Ganser A, Ottmann OG. Long-term results of a prospective randomized trial evaluating G-CSF priming in intensive induction chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2014;93(2):193-202

Couch FJ, Wang X, McGuffog L, Lee A, Olswold C, Kuchenbaecker KB, Soucy P, Fredericksen Z, Barrowdale D, Dennis J, Gaudet MM, Dicks E, Kosel M, Healey S, Sinilnikova OM, Lee A, Bacot F, Vincent D, Hogervorst FB, Peock S, Stoppa-Lyonnet D, Jakubowska A, kConFab Investigators, Radice P, Schmutzler RK, SWE-BCRA, Domchek SM, Piedmonte M, Singer CF, Friedman E, Thomassen M, Ontario Cancer Genetics Network, Hansen TV, Neuhausen SL, Szabo CI, Blanco I, Greene MH, Karlan BY, Garber J, Phelan CM, Weitzel JN, Montagna M, Olah E, Andrulis IL, Godwin AK, Yannoukakos D, Goldgar DE, Caldes T, Nevanlinna H, Osorio A, Terry MB, Daly MB, van den Burg EJ, Hamann U, Ramus SJ, Toland AE, Caligo MA, Olopade OI, Tung N, Claes K, Beattie MS, Southey MC, Imyanitov EN, Tischkowitz M, Janavicius R, John EM, Kwong A, Diez O, Balmana J, Barkardottir RB, Arun BK, Rennert G, Teo SH, Ganz PA, Campbell I, van der Hout AH, van Deurzen CH, Seynaeve C, Gomez Garcia EB, van Leeuwen FE, Meijers-Heijboer HE, Gille JJ, Ausems MG, Blok MJ, Ligtenberg MJ, Rookus MA, Devilee P, Verhoef S, van Os TA, Wijnen JT, HEBON, EMBRACE, Frost D, Ellis S, Fineberg E, Platte R, Evans DG, Izatt L, Eeles RA, Adlard J, Eccles DM, Cook J, Brewer C, Douglas F, Hodgson S, Morrison PJ, Side LE, Donaldson A, Houghton C, Rogers MT, Dorkins H, Eason J, Gregory H, McCann E, Murray A, Calender A, Hardouin A, Berthet P, Delnatte C, Nogues C, Lasset C, Houdayer C, Leroux D, Rouleau E, Prieur F, Damiola F, Sobol H, Coudrier I, Venat-Bouvet L, Castera L, Gauthier-Villars M, Leone M, Pujol P, Mazoyer S, Bignon YJ, GEMO Study Collaborators, Zlowocka-Perlowska E, Gronwald J, Lubinski J, Durda K, Jaworska K, Huzarski T, Spurdle AB, Viel A, Peissel B, Bonanni B, Melloni G, Ottini L, Papi L, Varesco L, Tibiletti MG, Peterlongo P, Volorio S, Manoukian S, Pensotti V, Arnold N, Engel C, Deissler H, Gadzicki D, Gehrig A, Kast K, Rhiem K, Meindl A, Niederacher D, Ditsch N, Plendl H, Preisler-Adams S, Engert S,

Sutter C, Varon-Mateeva R, Wappenschmidt B, Weber BH, Arver B, Stenmark-Askmal M, Loman N, Rosenquist R, Einbeigi Z, Nathanson KL, Rebbeck TR, Blank SV, Cohn DE, Rodriguez GC, Small L, Friedlander M, Bae-Jump VL, Fink-Retter A, Rappaport C, Gschwantler-Kaulich D, Pfeiler G, Tea MK, Lindor NM, Kaufman B, Shimon Paluch S, Laitman Y, Skytte AB, Gerdes AM, Pedersen IS, Moeller ST, Kruse TA, Jensen UB, Vijai J, Sarrel K, Robson M, Kauff N, Mulligan AM, Glendon G, Ozcelik H, Ejlersen B, Nielsen FC, Jonson L, Andersen MK, Ding YC, Steele L, Foretova L, Teule A, Lazaro C, Brunet J, Pujana MA, Mai PL, Loud JT, Walsh C, Lester J, Orsulic S, Narod SA, Herzog J, Sand SR, Tognazzo S, Agata S, Vaszko T, Weaver J, Stavropoulou AV, Buys SS, Romero A, de la Hoya A, Aittomaki K, Muranen TA, Duran M, Chung WK, Lasa A, Dorfling CM, Miron A, BCFR, Benitez J, Senter L, Huo D, Chan SB, Sokolenko AP, Chiquette J, Tihomirova L, Friebel TM, Agnarsson BA, Lu KH, Lejbkovicz F, James PA, Hall P, Dunning AM, Tessier D, Cunningham J, Slager SL, Wang C, Hart S, Stevens K, Simard J, Pastinen T, Pankratz VS, Offit K, Easton DF, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, CIMBA. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS Genet* 2013;9(3):e1003212

Didie M, Christalla P, Rubart M, Muppala V, Döker S, Unsöld B, El-Armouche A, Rau T, Eschenhagen T, Schwoerer AP, Ehmke H, Schumacher U, Fuchs S, Lange C, Becker A, Tao W, Scherschel JA, Soonpaa MH, Yang T, Lin Q, Zenke M, Han DW, Schöler HR, Rudolph C, Steinemann D, Schlegelberger B, Kattman S, Witty A, Keller G, Field LJ, Zimmermann WH. Parthenogenetic stem cells for tissue-engineered heart repair. *J Clin Invest* 2013;123(3):1285-1298

Eggenschwiler R, Loya K, Wu G, Sharma AD, Sgodda M, Zychlinski D, Herr C, Steinemann D, Teckman J, Bals R, Ott M, Schambach A, Schöler HR, Cantz T. Sustained Knockdown of a Disease-Causing Gene in Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Using Lentiviral Vector-Based Gene Therapy. *Stem Cells Transl Med* 2013;2(9):641-654

Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, Rahner N, Dikow N, Plendl H, Debatin I, Grimm T, Gadzicki D, Flöttmann R, Horvath J, Schröck E, Stock F, Schäfer D, Schwaab I, Kartsonaki C, Mavaddat N, Schlegelberger B, Antoniou AC, Schmutzler R, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPro and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet* 2013;50(6):360-367

Gaidzik VI, Schlenk RF, Paschka P, Stölzle A, Späth D, Kuendgen A, von Lilienfeld-Toal M, Brügger W, Derigs HG, Kremers S, Greil R, Raghavachar A, Ringhoffer M, Salih HR, Wattad M, Kirchen HG, Runde V, Heil G, Petzer AL, Girschikofsky M, Heuser M, Kayser S, Goehring G, Teleanu MV, Schlegelberger B, Ganser A, Krauter J, Bullinger L, Döhner H, Döhner K. Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the AML Study Group (AMLSG). *Blood* 2013;121(23):4769-4777

Gross B, Sgodda M, Rasche M, Schambach A, Göhring G, Schlegelberger B, Greber B, Linden T, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Improved generation of patient-specific induced pluripotent stem cells using a chemically-defined and matrigel-based approach. *Curr Mol Med* 2013;13(5):765-776

Hämmerle M, Gutschner T, Uckelmann H, Ozgur S, Fiskin E, Gross M, Skawran B, Geffers R, Longerich T, Breuhahn K, Schirmacher P, Stoecklin G, Diederichs S. Posttranscriptional destabilization of the liver-specific long noncoding RNA HULC by the IGF2 mRNA-binding protein 1 (IGF2BP1). *Hepatology* 2013;58(5):1703-1712

Hasemeier B, Geffers R, Bartels S, Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U. Archival bone marrow trephines are suitable for high-throughput mutation analysis using next generation sequencing technology. *Haematologica* 2013;98(9):e115-e116

Hauck G, Jonigk D, Göhring G, Kreipe H, Hussein K. Myelofibrosis in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms is associated with aberrant karyotypes. *Cancer Genet* 2013;206(4):116-123

Krönke J, Bullinger L, Teleanu V, Tschürtz F, Gaidzik VI, Kühn MW, Rücker FG, Holzmann K, Paschka P, Kapp-Schworer S, Späth D, Kindler T, Schittenhelm M, Krauter J, Ganser A, Göhring G, Schlegelberger B, Schlenk RF, Döhner H, Döhner K. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(1):100-108

Kuendgen A, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis AA, Brandenburg NA, Backstrom J, Glasmacher A, Hasford J, Germing U, International Working Group on MDS with del(5q). Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia* 2013;27(5):1072-1079

Lachmann N, Happle C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G, Moritz T. Gene Correction of Human Induced Pluripotent Stem Cells Repairs the Cellular Phenotype in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(2):167-182

Manukjan G, Tauscher M, Steinemann D. Replication timing influences DNA copy number determination by array-CGH. *Bio-Techniques* 2013;55(5):231-232

Pahl L, Schubert S, Skawran B, Sandbothe M, Schmidtke J, Stuhmann M. 1,25-Dihydroxyvitamin D decreases HTRA1 promoter

activity in the rhesus monkey - A plausible explanation for the influence of vitamin D on age-related macular degeneration? *Exp Eye Res* 2013;116C:234-239

Ripperger T, Tauscher M, Thomay K, Göhring G, Kraemer D, Schlegelberger B, Steinemann D. No evidence for ITS1 loss in a patient with mental retardation and complex chromosomal rearrangements of 21q21-21q22. *Leuk Res* 2013;37(6):721-723

Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, Krauter J, Ganser A, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Corbacioglu A, Göhring G, Kündgen A, Held G, Götze K, Vellenga E, Kuball J, Schanz U, Passweg J, Pabst T, Maertens J, Ossenkoppele GJ, Delwel R, Döhner H, Cornelissen JJ, Döhner K, Löwenberg B. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood* 2013;122(9):1576-1582

Tauscher M, Praulich I, Steinemann D. Array-CGH in childhood MDS. *Methods Mol Biol* 2013;973:267-278

Thol F, Bollin R, Gehlhaar M, Walter C, Dugas M, Suchanek KJ, Kirchner A, Huang L, Chaturvedi A, Wichmann M, Wiehlmann L, Shahswar R, Damm F, Göhring G, Schlegelberger B, Schlenk R, Döhner K, Döhner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutations in the cohesin complex in acute myeloid leukemia: clinical and prognostic implications. *Blood* 2014;123(6):914-920

Thomay K, Schienke A, Vajen B, Modlich U, Schambach A, Hofmann W, Schlegelberger B, Göhring G. Chromosomal Instability and Telomere Shortening in Long-Term Culture of Hematopoietic Stem Cells: Insights from a Cell Culture Model of RPS14 Haploinsufficiency. *Cytogenet Genome Res* 2014;142(1):14-20

Vajen B, Modlich U, Schienke A, Wolf S, Skawran B, Hofmann W, Büsche G, Kreipe H, Baum C, Santos-Barriopedro I, Vaquero A, Schlegelberger B, Rudolph C. Histone methyltransferase Suv39h1 deficiency prevents Myc-induced chromosomal instability in murine myeloid leukemias. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(4):423-430

Yoshimi A, Strahm B, Baumann I, Furlan I, Schwarz S, Teigler-Schlegel A, Walther JU, Schlegelberger B, Göhring G, Nollke P, Fuhrer M, Niemeyer CM. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Young Adults with Secondary Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia after Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):425-429

Übersichtsarbeiten

Steinemann D, Göhring G, Schlegelberger B. Genetic instability of modified stem cells - a first step towards malignant transformation? *Am J Stem Cells* 2013;2(1):39-51

Vajen B, Thomay K, Schlegelberger B. Induction of Chromosomal Instability via Telomere Dysfunction and Epigenetic Alterations in Myeloid Neoplasia. *Cancers (Basel)* 2013;5(3):857-874

Abstracts

2013 wurden 43 Abstracts publiziert.

Promotionen

Oumeraci, Tonio (Dr. rer. nat.): Clinical perspectives of mass spectrometry-based proteomics in lung cancer, transplantation and neurodegenerative diseases.

Praulich, Inka (Dr. rer. nat.): Untersuchung genomischer Alterationen bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) und juveniler myelomonozytärer Leukämie (JMML) im Kindesalter mittels hochauflösender array-CGH.

Ripperger, Tim (PhD Dr. med.): Functional investigation of the transcription factor GABP by ectopic overexpression in haematopoietic cells.

Wissenschaftspreise

von Neuhoff, Nils (PD Dr.): Lehrpreis Medizin der MHH 1. Studienjahr; Lehrpreis der Studierendenschaft Sommersemester.

Göhring, Gudrun (PD Dr.) et al.: Posterpreis beim International Symposium Acute Leukemias XIV, München: "Myelodysplastic syndromes with del(5q): routes of clonal evolution into AML with complex karyotypes".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.): Mitglied des Beirats und des Fachausschusses „Klinische Forschung und Klinik-nahe Grundlagenforschung“ der Deutschen Krebshilfe; Mitglied des Beirats der Krebshilfe-Organisationen (Deutsche Krebshilfe); Mitglied des Scientific Advisory Board (SAB) des National Center for Tumor Diseases (NCT); Fachgutachterin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, von Sonderforschungsbereichen, BMBF, DKFZ Research Program Functional and Structural Genomics, Medizinstrukturkommission Baden-Württemberg, Deutsche José

Carreras Leukämie-Stiftung e.V., Karl-Heinz Beckurts-Stiftung, und von internationalen Wissenschaftsorganisationen (Cancer Research UK, Dutch Pink Ribbon Foundation, Karolinska Institutet, Leukaemia Research Fund, Kay Kendall Leukaemia Fund, Tiroler Wissenschaftsfonds, Wilhelm-Sander-Stiftung); 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, Cytogenetic and Genome Research, Genes Chromosomes Cancer, Haematologica, Journal of Clinical Oncology, Journal of Community Genetics, Leukemia & Lymphoma, Leukemia Research, Der Onkologe (Beirat), Medizinische Genetik. Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD-Programme der MHH. Gutachter für Abstracts der European Hematology Association und der American Society of Hematology.

Göhring, Gudrun (PD Dr.): Gutachter für die Fachzeitschriften: Annals of Hematology, British Journal of Haematology, European Journal of Haematology, Genes Chromosomes Cancer, Haematologica, Leukemia, Leukemia Research.

Steinmann, Doris (PD Dr.): Gutachter für die Deutsche Krebshilfe und für die Fachzeitschriften: Cancer Research, Genes Chromosomes Cancer, Haematologica, International Journal of Cancer, Journal of Pediatric Genetics, Leukemia Research.

von Neuhoff, Nils (PD Dr.): Gutachter für das Health Research Board GB, und die Parkinson's Disease Society, und für die Fachzeitschriften: International Journal of Molecular Science, Molecular Biology Reports.

Institut für Arbeitsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Renate Wrbitzky

Tel.: 0511-9331 • E-Mail: wrbitzky.renate@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/210.html

■ Keywords: Luftüberwachung am Arbeitsplatz, Biomonitoring, Gefahrstoffe,

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 organischer Verbindungen, wie z. B. organophosphatbasierte Flammschutzmittel und Weichmacher, bromierte Phenole, Aldehyde und weitere flüchtige organische Verbindungen.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Luftqualität in Verkehrsflugzeugen

Einleitung

Gesundheitliche Beeinträchtigungen und als auffällig gekennzeichnete Gerucherlebnisse bei fliegendem Personal sowie Passagieren, deren Ursache häufig im Eintrag von Gefahrstoffen aus dem Bereich der Triebwerke in das Flugzeuginnere gesehen wird, sind sowohl in der wissenschaftlichen Literatur als auch in den allgemeinen Medien beschrieben worden. Einzelne oder auch die Summe zahlreicher Symptome werden unter den Begriffen „Aerotoxisches Syndrom“ oder auch „sick aeroplane syndrom“ zusammengefasst. Es handelt sich hierbei nicht um ein anerkanntes Krankheitsbild. Viele dieser Symptome werden auch bei anderen innenraumassoziierten Beschwerdebildern, wie dem „sick building syndrom“, der „building related illness“ und der „multiple chemical sensitivity“ beschrieben. Allerdings wird im Zusammenhang mit kontaminierter Flugzeugkabinenluft vor allem eine neurotoxische Wirkung vermutet, die auf die Einwirkung bestimmter Organophosphate, vor allem Trikesylphosphat (TKP, engl. TCP), zurückgeführt wird. Bei dieser Substanzgruppe von 10 möglichen Isomeren kommt den ortho-Abkömmlingen eine besondere Bedeutung zu. Die Bildung des Metaboliten o-Tolyl-Saligenin-Phosphat (CBDP) führt nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu einer verzögerten Neuropathie (Organophosphate Induces Delayed Neuropathy, kurz OPIDN), wobei die Latenzzeit zwischen Exposition und Wirkungseintritt zwischen mehreren Tagen und Wochen betragen kann. Die meta- und para-Isomere zeigen diese Wirkung nicht. Auch eine, wie bei den ortho-Isomeren bekannte Hemmung der Acetylcholinesterase, wird bei diesen Stoffen im Tierexperiment nicht beschrieben.

Subjektiv sehr unterschiedlich wahrgenommene Gerüche oder visuelle Eindrücke werden häufig mit dem Eintrag gefährlicher Stoffe in die Druckkabine eines Flugzeuges verknüpft. Es ist von sogenannten „fume events“, „smell events“, manchmal konkreter „oil smell events“, die Rede. „Fume events“ werden als Ereignisse beschrieben, bei denen Aerosole in die Kabinenluft gelangen. Es kann sich hierbei um Nebel oder Rauche handeln, deren Ursprung unterschiedlichsten Quellen zugeordnet werden kann. Eine mögliche Quelle ist der Eintrag von Turbinenöl und seinen Inhaltsstoffen sowie Dekompositionsprodukte im Falle thermischer Überbeanspruchung des Öls über das Belüftungssystem in die Druckkabine. Hierbei steht die Emission von Additiven aus dem Öl, vorrangig von TKP, in die Cockpit- bzw. Kabinenluft im Vordergrund. Zum Einen wird von punktuellen Emissionen im Rahmen von technischen Störungen am Triebwerk ausgegangen, zum Anderen wird auch ein kontinuierlicher Eintrag vermutet. Daneben sind Einträge weiterer Stoffe, wie z. B. Bestandteile von Enteisungsflüssigkeiten, möglich.

Im Rahmen einer aktuellen Feldstudie wird die Luftqualität auf Langstreckenflügen mit einem umfassenden Parameterspektrum untersucht. Dabei werden auch die o. g. „smell-events“ erfasst und chemisch charakterisiert. An die 200 Einzelkomponenten werden mit drei modernen Verfahren quantifiziert:

- Thermodesorption gekoppelt mit Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC-MS)
- Isotopenverdünnungsanalyse-GC-MS
- Hochdruckflüssigchromatographie-UV/VIS-Spektroskopie

Darüber hinaus wird eine GC-MS-Suchanalytik betrieben, um bisher nicht erkannte Stoffe zu identifizieren (non target screening).

Die kontinuierliche Aufzeichnung zahlreicher, weiterer Parameter soll zusätzlich Aufschluss über Veränderungen der Luftzusammensetzung in allen Phasen eines Fluges sowie der Bewegungen des Flugzeugs am Boden geben:

- Photoionisationsdetektor (PID): zeigt flüchtige Stoffe als Summenparameter
- IR-Detektor zur Aufzeichnung des Kohlendioxidprofils
- Elektrochemische Messzellen zur Bestimmung von Kohlenmonoxid und Ozon
- Aerosolspektrometer zur Überwachung des Staubgehaltes
- Temperatur-, Feuchte- und Drucksensoren dokumentieren wichtige physikalische Parameter, die zur Interpretation der Analysedaten von Bedeutung sind.

Die Auswertung der Daten soll Aufschluss darüber geben,

- ob Geruchswahrnehmungen mit der Anwesenheit bestimmter chemischer Substanzen korrelieren,
- Konzentrationen an Chemikalien in der Kabinenluft auftreten, die verglichen mit Grenz- und/oder Richtwerten bestimmte Maßnahmen zur Reduzierung erfordern,
- welchen Quellen bestimmte Emissionen zugeordnet werden können
- und ob „smell events“ prinzipiell als ein Indikator für den Eintrag gefährlicher Stoffe aus den Triebwerken in die Kabine angesehen werden können.

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Kooperationspartner: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA); Förderung: Drittmittel der Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von Aluminium und anderen Metallen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Sachmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von bromierten Phenolen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang

Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von N-Alkyl-pyrrolidonen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang

Originalpublikationen

Rosenberger W. Emissionen organischer Flammschutzmittel aus Kompaktleuchtstofflampen - Ein Fallbeispiel. *Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft* 2013;73(9):387-391

Rosenberger W, Netz-Piepenbrink S, Wrbitzky R. Untersuchungen zum Vorkommen von Mono- und Diortho-Trikresylphosphaten in der Innenraumluft von Flugzeugen. *Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft* 2013;73(4):138-143

Buchbeiträge, Monografien

Bader M, Rosenberger W, Tsikas D, Gutzki FM. N-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-Valin als Hämoglobinaddukt des Epichlorhydrins. In: Angerer J, Hartwig A[Hrsg.]: *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe; Bd. 2; Analysen in biologischem Material*; 6. Losebl.-Ausg., 20. Lfg. Weinheim [u.a]: Wiley-VCH [u.a.], 2013.

Bader M, Rosenberger W, Tsikas D, Gutzki FM. N-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-valine in blood as haemoglobin adduct of epichlorohydrin [Biomonitoring Methods, 2013]. In: *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013. (The MAK-Collection Part IV: Biomonitoring Methods, Vol. 13)

Rosenberger W. 1,2-Cyclohexandicarbonsäurediisononylester (DINCH). In: Hartwig A[Hrsg.]: *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Luftanalysen*. 17. Lfg. Weinheim: Wiley-VCH Verl., 2013.

Rosenberger W, Bader M. Trialkyl- und Triarylphosphate. In: Hartwig A[Hrsg.]: *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Luftanalysen*. 17. Lfg. Weinheim: Wiley-VCH Verl., 2013.

Abstracts

2013 wurden 9 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Rosenberger, Wolfgang: Gast im Arbeitskreis "Luftanalysen" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Thomas Rebe: Mitglied in der Arbeitsgruppe "Psychische Gesundheit bei der Arbeit" der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM).

Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Jürgen Borlak

Tel.: 0511/532-7250 • E-Mail: Borlak.Juergen@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/

■ Keywords: Pharmakologie, Toxikologie, Genomik, Proteomik, Pharmakogenetik, Biomarker für Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten, arzneimittel-induzierte Leberschäden, Leberkrebs, Lungenkrebs, Translationsforschung

Forschungsprofil

Die Arbeitsgruppe ist für pharmakologische und toxikologische Untersuchungen international ausgewiesen, ihre Forschungsansätze umfassen ein breites Spektrum an Technologien der funktionellen Genetik/Genomik, Proteomik, Bioinformatik und Epigenetik. Zur Findung neuer experimenteller Therapien werden transgene Mausmodelle des hepatozellulären Karzinoms sowie Adenokarzinomen der Lunge mittels genomischer Plattformtechnologien untersucht und durch funktionelle Untersuchungen komplementiert. Darüber hinaus befasst sich die Arbeitsgruppe mit der umfassenden Aufklärung unerwünschter Nebenwirkungen von Arzneimitteln und hat langjährige Erfahrung in der Findung genetischer Polymorphien, wie sie insbesondere für die praktische Arzneimitteltherapie und die Charakterisierung experimenteller Arzneistoffe von Bedeutung sind. Für die Identifizierung von Biomarkern für die Sicherheit und zur Überwachung der Wirksamkeit von Medikamenten werden differentiell exprimierte Proteine gesucht und für ihren Nutzen in der Diagnostik und dem therapeutischen Monitoring evaluiert. Hierzu werden zahlreiche Proteomkartierungen mittels 2DE MALDI-TOF sowie ESI-MS/MS durchgeführt. Um Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und therapeutischen Zielproteinen sichtbar zu machen, werden neue Verfahren der molekularen Bildgebung eingesetzt.

Forschungsprojekte

Transkriptionsfaktornetzwerke in der NAFLD und Entgiftung der Leber unter steatotischen Bedingungen im Rahmen des BMBF-geförderten systembiologischen Projektes „Die Virtuelle Leber“

Eine nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung (NAFLD) liegt vor, wenn mindestens 5% der Leberzellen steatotisch sind. Sie ist eine unterschätzte Volkskrankheit, an der etwa 20 bis 30% der Gesamtbevölkerung leiden und verläuft über einen langen Zeitraum asymptomatisch. Wesentliche Gründe für die Entstehung der NAFLD sind eine falsche bzw. hyperkalorische Ernährung; sie kann aber auch durch Medikamente induziert werden. Die NAFLD führt unweigerlich zu Stoffwechsellentgleisungen der Leber. Darüber hinaus entwickeln etwa 25-30 % der NAFLD-Patienten eine Steatohepatitis (NASH), wo es zusätzlich zu der Steatose zu einer chronischen Entzündung der Leber und in Folge zu einer Organfibrose, Zirrhose sowie einem hepatozellulären Karzinom kommen kann. Eine Fettleber führt zu erhöhten Blutfettwerten, Lipotoxizität, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Insulinresistenz.

Ziel des BMBF-geförderten Projektes ist die Entwicklung eines verbesserten Verständnisses in der Entstehung der Fettleber und der nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NAFLD und NASH). Hierzu werden regulatorische Transkriptionsfaktoren-Netzwerke in der NAFLD/NASH charakterisiert und die Organisation des Leberläppchens und dessen zonale Gliederung untersucht. Mittels genomischer und proteomischer Plattformtechnologien sowie weiterer molekularbiologischer Verfahren wird die Rolle der leberspezifischen Transkriptionsfaktoren in der hepatozellulären Differenzierung und den pathophysiologischen Prozessen der NAFLD/NASH analysiert, damit krankheitsbedingte Regulationen der Gene und Proteine identifiziert werden können. Zur Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen werden dynamische Assoziationen verschiedener Transkriptionsfaktoren an Ziel-DNA-Sequenzen sowie epigenetische Modifikationen der an der Steatose beteiligten Gene untersucht. Transkriptionsfaktoren wirken in regulatorischen Netzwerken, um die

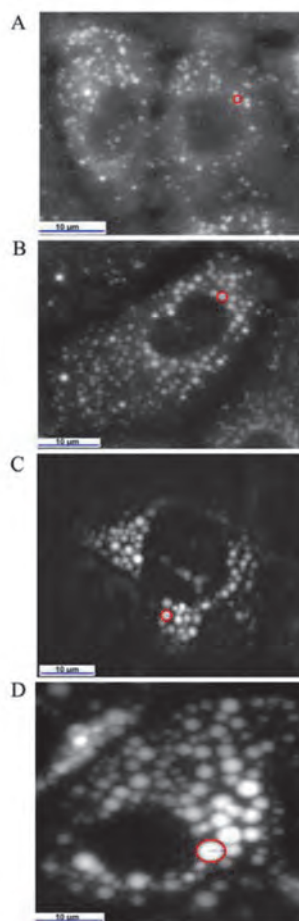
Genexpression bezüglich Entwicklung, Differenzierung und der metabolischen Funktionen der Hepatozyten zu steuern. Fortschritte im Verständnis regulatorischer Netzwerke erlauben deshalb Einblicke in die molekulare Basis der NAFLD und die Findung neuer Targets; die Entwicklung einer Mechanismus-basierten Behandlung rückt damit in greifbare Nähe. Die Kopplung der Chromatinimmunpräzipitation (ChIP) mit der DNA Microarray Technologie (chip) ermöglicht Untersuchungen genomweiter Protein-DNA Interaktionen. Dazu werden Transkriptionsfaktoren mit Formaldehyd an die DNA lebender Zellen fixiert. Nach Lyse der Zellen und Fragmentierung der DNA werden Protein-DNA-Komplexe mit spezifischen Antikörpern immunpräzipitiert; die DNA wird aufgereinigt, amplifiziert, markiert und auf den Microarrays, die mit jeweils > 1,6 Millionen Gensonden ausgestattet sind, hybridisiert. Whole genome tiling Arrays einzelner Chromosome decken dabei die gesamte Sequenz des Genoms ab. Leberspezifische Transkriptionsfaktoren und solche, die eine entscheidende Rolle in der NAFLD spielen, werden zur Untersuchung ausgewählt.

So sind für die Regeneration und die heptozelluläre Differenzierung die leberspezifischen Transkriptionsfaktoren C/EBP, HNF-1, HNF-3, HNF4 und HNF6 von überragender Bedeutung. Sie sind für die Orchestrierung des Leberstoffwechsels mit weit über 10.000 Stoffwechselvorgängen zu je einem Zeitpunkt mitverantwortlich. Anhand Chromatin IP des Transkriptionsfaktors HNF4 α und dessen genomweitem „Footprinting“ wurden > 17.500 Bindestellen in etwa 6.600 Genen identifiziert. Das zur Anwendung gebrachte CHIP-chip Assay hat eine Auflösung von etwa 35 bp und ermöglicht, Protein-DNA Komplexe an diversen regulatorischen Sequenzen zu identifizieren, wodurch die Bildung genspezifischer Enhanceosome definiert wird. Somit können die molekularen Grundlagen der Transkription der an der Steatose beteiligten Zielgene entschlüsselt werden.

Ein weiteres Ziel ist die Findung von Biomarkern, um zwischen einer benignen Steatose und progressiven Steatohepatitis unterscheiden und Therapien optimieren zu können. So wurde die Fetttropfchen (Lipiddroplets, LD)-Entstehung mithilfe der Lebendzell-Bildgebung in der Fluoreszenz-Phasenkontrast-Mikroskopie in den Hepatomzelllinien HepG2, Huh7, PLC7PRF/5 und in primären humanen Hepatozyten (PHH) nach Behandlung mit Palmitin- (PA) und Ölsäure (OA) untersucht. Das zeitabhängige Wachstum der LDs wurde morphometrisch ausgewertet (Abb. 1). Die Voluminaverteilung der LDs liegt zwischen 0,3-1,8 μm^3 während der Durchschnitt etwa 0,8-0,9 μm^3 beträgt. Es wurden die experimentellen Bedingungen für die Simulation einer mikro- und makrovesikulären Fetteinlagerung in Hepatozyten, deren Ballonierung und die Nekrosebildung optimiert.

Weiterhin wurden Färbungen mit MDP und DAPI an fixierten HepG2-Zellen durchgeführt. Diese Arbeiten beinhalten die Visualisierung von Lipidtröpfchen mit Hilfe der konfokalen Lasermikroskopie (CLSM). MDP und DAPI wurden mit dem 405 nm Laser eines Leica TCS SP5 Mikroskops angeregt und in einer Emission zwischen 450-480 nm aufgenommen (siehe Abb. 2; die Aufnahmen 2A und 2C zeigen unbehandelte Zellen und sind Negativkontrollen). Die LDs in Abb. 2D haben einen Durchmesser von ca. 5 μm (weißer Pfeil). Die roten Pfeile in Abb. 2D weisen auf LDs hin, die eine enge räumliche Nähe zueinander zeigen.

Abb. 1: Zeitabhängiges Wachstum der Lipidtröpfchen in der menschlichen Hepatomzelllinie PLC7PRF/5. Aufnahmen von LD in lebenden Zellen, die mit 0,5mM Palmitinsäure und 0,5mM Ölsäure für 1, 3, 6 und 24 Std. (A-D) behandelt und anschließend mit 0,1mM Monodansylpentan (MDP) gefärbt wurden. Die Bilder wurden mit einem Nikon Ti-E Phasenkontrast- Fluoreszenzmikroskop und der NIS Elements Software Version 4.13 aufgenommen. Die roten Kreise definieren die LD-Größe, welche von 0,54 über 0,83 und 1 auf 1,90 μm wächst.



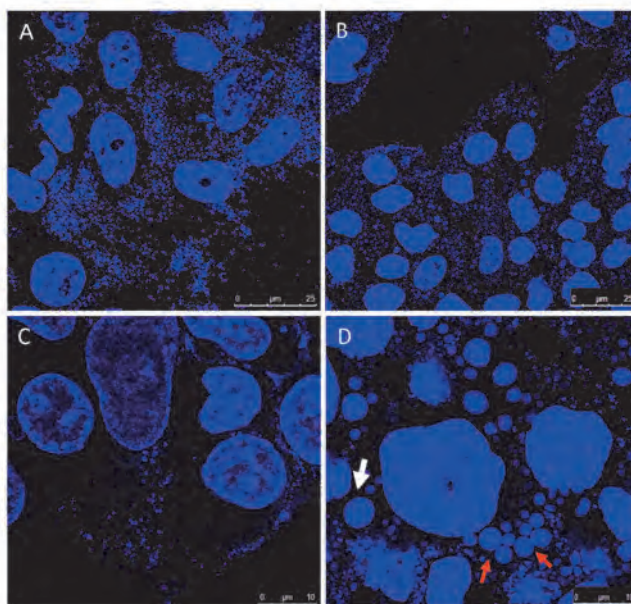


Abb. 2: Konfokale Aufnahmen von fixierten DAPI/MDP gefärbten HepG2-Zellen. Die Bilder wurden mit dem CLSM mit einem Öljektiv und 40x Vergrößerung aufgenommen. (A) und (C) HepG2- Zellen ohne Stimulierung, (B) und (D) Lipidtröpfchen nach der Stimulierung mit Fettsäuren. (A) und (B) 4x Zoom, (C) und (D) 7,5x Zoom.

Es wurde eine abnormale Kernmorphologie beobachtet.

Die Mechanismen, die zu dem Wachstum der Lipidtröpfchen und der Entstehung einer makrovesikulären Steatose führen, werden kontrovers diskutiert. Dem Protein cell death inducing DFFA-like effector c (CIDEC) und dem SNARE-Komplex werden eine besondere Bedeutung in der Entstehung der makrovesikulären Steatose zugeschrieben. Zu diesem Zweck wurden Plasmidvektoren entwickelt, die es ermöglichen, gezielt die Funktion dieser Proteine im Wachstum der LDs zu untersuchen. Hierfür wurde die Phasenkontrastfluoreszenz- und konfokale Lebendzellmikroskopie etabliert. Basierend auf genomweiten Genexpressions- und Proteomstudien (siehe unten) konnten Schlüsselproteine, welche im Zusammenhang mit der Lipidtröpfchenfusion bzw. dem Wachstum stehen, identifiziert werden. Zur Bestimmung der Protein-Protein-Interaktionen wird die FRET (Förster Resonance Energy Transfer)-Technologie eingesetzt, während die CLSM die optische Auflösung erhöht und einen verbesserten Kontrast liefert, um das LD-Wachstum unter unterschiedlichen Bedingungen detailliert untersuchen zu können.

Zudem wurde eine Quantifizierung der LDs durch LD-Immunfluoreszenzanalyse sowie Immunmarkierung einzelner Schlüsselproteine durchgeführt. Mit Hilfe der LD-ORO-Färbung konnte zeitabhängig ein signifikanter Anstieg der Lipidtröpfchen in Folge der Fettsäurestimulierung beobachtet werden. In vitro ist deshalb ein biphasischer Ablauf der Verfettung von Leberzellen zu beobachten.

In weiterführenden Untersuchungen wird die Rolle einzelner Fettsäure-Transporter und Rezeptoren in der Entstehung der Steatose untersucht. Ergebnisse wurden mit experimentellen Inhibitoren der FATP2 (fatty acid transport protein), LOX-1 (lectin like ox LDL receptor), CD36 (cluster of differentiation 36) und LDLR (low density lipoprotein receptor) erzielt. Die intrazelluläre Lipidaufnahme wird durch experimentelle Inhibitoren gehemmt.

Neben der Verfettung der Hepatozyten durch Behandlung mit 0,5mM OA und 0,5mM PA (OA/PA) wurden diese mit dem Zytokin TNF α behandelt, wodurch eine entzündliche Hepatitis simuliert wird. Sowohl mikroskopische Untersuchungen (siehe Abb. 1 & 2) der ORO-gefärbten Lipidtröpfchen als auch spektrophotometrische Untersuchungen des

extrahierten ORO-Farbstoffes belegen eine erfolgreiche Verfettung der Hepatozyten. Nach Isolierung des Gesamtproteins und anschließender 2D-Gelelektrophorese wurden die isolierten Proteine mit einem MALDI-TOF Massenspektrometer analysiert. Es konnten 45 regulierte Proteine identifiziert werden, die an den Prozessen der DNA/RNA/Protein-Bindung, Apoptose, DNA-Schädigung, dem Lipid-Metabolismus und Zytoskelett beteiligt sind. Unter anderem war Perilipin 2, ein spezifischer Marker des Lipidtröpfchens in der Leber, nach Stimulation der Zellen mit Fettsäuren und TNF α 11,3- bzw. 6,7-fach überexprimiert (Abb. 3).

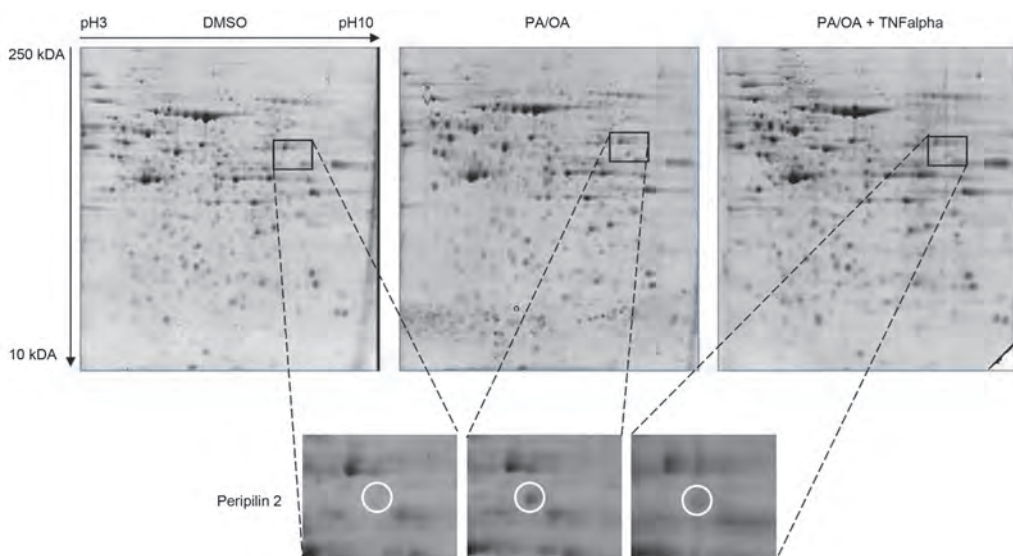


Abb. 3: Expression von Perilipin 2 in steatotischen HepG2-Zellen. HepG2-Zellen wurden mit Fettsäuren (PA/OA) und Fettsäuren plus TNFalpha (PA/OA + TNF α) behandelt. Isoliertes Gesamtprotein wurde durch eine 2D-Gelelektrophorese aufgetrennt und die einzelnen In-Gel verdauten Spots wurden mittels Massenspektrometrie analysiert. Die Expression von Perilipin 2 ist in Zellen nach Fettsäure-Behandlung 11,3-fach und nach Fettsäure- und TNF α -Behandlung 6,7-fach erhöht.

Darüber hinaus wurden genomweite Transkriptionsanalysen mit totaler und polyribosomal-gebundener RNA (poly RNA) aus Vehikelkontrolle (DMSO) und Fettsäure-behandelten Zellen durchgeführt. Um die polysomal-gebundene RNA zu erhalten, wurden die Zellen lysiert und das Lysat auf einen 10-50%-igen Sukrosegradienten geladen und anschließend fraktioniert. Die RNA der polyribosomalen Fraktionen und der totalen RNA wurden isoliert, aufgereinigt und mit dem Gesamtgenom HG U133+ PM Array Strip des Affymetrix GeneAtlas Systems einschließlich diverser Software-Analysetools untersucht.

Es wurden differentiell exprimierte Gene (DEG) des Glukose- und Lipidmetabolismus, der Lipidspeicherung, des Transports und der Apoptose nach Zytokinstimulation identifiziert. Bemerkenswert ist die geringe Übereinstimmung der Regulation von Genen in den Extrakten der totalen und polyribosomalen RNA, was auf signifikante Unterschiede in der transkriptionellen und translationalen Antwort steatotischer Leberzellen hinweist. Exemplarisch stellt Abb. 4 die Regulation diverser DEGs dar.

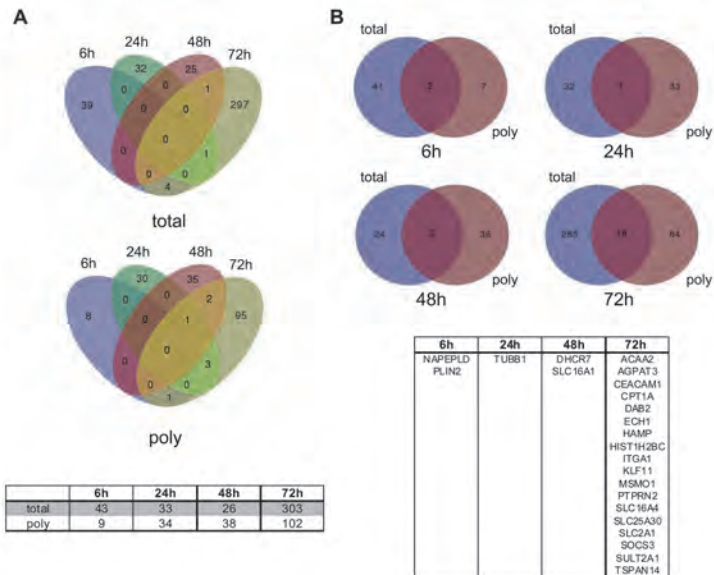
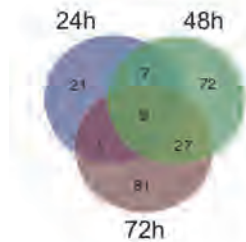


Abb. 4: Venn Diagramme statistisch signifikant regulierter DEGs aus totaler und polyribosomal-gebundener RNA nach einer Behandlung von HepG2-Zellen mit 0.5 mM PA/0.5mM OA. **A)** Es wurden in der totalen 43, 33, 26 und 303 und in der polyribosomalgebundenen RNA 9, 34, 38 und 102 Gene nach 6, 24, 48 und 72-stündiger Fettsäurestimulierung identifiziert. **B)** Differenziell und gemeinsam regulierte Gene in der totalen und polysomalen RNA zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Ferner wurden genomweite Untersuchungen mit PHH-Kulturen durchgeführt. Infolge der Steatose kam es zu einer signifikanten Regulation von 38, 115 und 118 Genen nach 24, 48 und 72-stündiger Fettsäurebehandlung. Venn Diagramme dokumentieren eine gemeinsame Regulation von 9 DEGs zu allen Zeitpunkten (Abb 5).



24-48-72	24-48	24-72	48-72
ANGPTL4	C5orf56	SLC19A1	ABAT
C8orf47	CIDEA		ABCB4
CPT1A	DONSON		ACAA2
ETFDH	GALT		ACADVL
MF12	TTC39A		C10orf54
PLIN2	USP2		C18orf1
SDS	WDR74		CDK3
SDSL			CDS2
SLC25A20			COG5
			DEFB1
			DNAJB1
			HADHA
			HADHB
			HSDL2
			MBD4
			MLYCD
			MOB3B
			NHSL1
			NRIP1
			RARB
			RNF145
			RRN3
			ST3GAL5
			THEM4
			TOMM40L
			TXNIP
			ZCCHC10

Abb. 5: Venn Diagramm regulierter Gene nach Fettsäurebehandlung von primären humanen Hepatozytenkulturen.

Die laufenden Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf genomweite Untersuchungen in der NASH. Dazu wird die Rolle der miRNAs in der NAFLD und der Fetttropfenbildung untersucht. Darüber hinaus werden Humanleber und Serumproben analysiert; die Microarray-Studien werden mit Hilfe von qRT-PCR, Western-Blot und immunhistochemischen Untersuchungen validiert.

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Netzwerk des BMBF geförderten systembiologischen Projektes „Die Virtuelle Leber“ u.a. Holzhütter, Hermann-Georg (Prof.), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biochemie, Computational Systems Biochemistry Group; Gebhardt, Rolf (Prof.), Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Institut für Biochemie; Tong, Weida (Dr.) Food and Drug Administration (USA), National Center for Toxicological Research (NCTR), Center for Bioinformatics; Yoon, Seokjoo (Dr.), Korea Institute of Toxicology (Süd-Korea), Division of Toxicological Research; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

TRANS-INT - New oral nanomedicines: Transporting therapeutic macromolecules across the intestinal barrier

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: u.a. Alonso, Maria José (Prof.), University of Santiago de Compostela (Spanien), Institute of Biomedical Research; Förderung: EU FP7

Bioinformatische Auswertung von Genexpressionsdaten aus experimentellen Microarray-Studien des BfArM / Identifizierung von Biomarkern zur Differenzierung (geno)toxischer Wirkmechanismen

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Froetschl, Roland (Dr.), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt (BfArM), Genetic and Reproductive Toxicology; Förderung: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt (BfArM)

Originalpublikationen

Borlak J, Chatterji B, Londhe KB, Watkins PB. Serum acute phase reactants hallmark healthy individuals at risk for acetaminophen-induced liver injury. *Genome Med* 2013;5(9):86

Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology* 2013;58(1):388-396

Chen M, Hong H, Fang H, Kelly R, Zhou G, Borlak J, Tong W. Quantitative structure-activity relationship models for predicting drug-induced liver injury based on FDA-approved drug labeling annotation and using a large collection of drugs. *Toxicol Sci* 2013;136(1):242-249

Chen M, Zhang J, Wang Y, Liu Z, Kelly R, Zhou G, Fang H, Borlak J, Tong W. The Liver Toxicity Knowledge Base: A Systems Approach to a Complex End Point. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93(5):409-412

Del Vescovo V, Meier T, Inga A, Denti MA, Borlak J. A cross-platform comparison of affymetrix and Agilent microarrays reveals discordant miRNA expression in lung tumors of c-Raf transgenic mice. *PLoS One* 2013;8(11):e78870

Garaguso I, Borlak J. A rapid screening assay to search for phosphorylated proteins in tissue extracts. *PLoS One* 2012;7(11):e50025

Hueper K, Elalfy M, Länger F, Halter R, Rodt T, Galanski M, Borlak J. PET/CT imaging of c-Myc transgenic mice identifies the genotoxic

N-nitroso-diethylamine as carcinogen in a short-term cancer bioassay. *PLoS One* 2012;7(2):e30432

Hunecke D, Spanel R, Länger F, Nam SW, Borlak J. MYC-regulated genes involved in liver cell dysplasia identified in a transgenic model of liver cancer. *J Pathol* 2012;228(4):520-533

Karra N, Nassar T, Länger F, Benita S, Borlak J. Safety and proof-of-concept efficacy of inhaled drug loaded nano- and immunonanoparticles in a c-Raf transgenic lung cancer model. *Curr Cancer Drug Targets* 2013;13(1):11-29

Karra N, Nassar T, Ripin AN, Schwob O, Borlak J, Benita S. Antibody Conjugated PLGA Nanoparticles for Targeted Delivery of Paclitaxel Palmitate: Efficacy and Biofate in a Lung Cancer Mouse Model. *Small* 2013;9(24):4221-4236

Kim JK, Noh JH, Eun JW, Jung KH, Bae HJ, Shen Q, Kim MG, Chang YG, Kim SJ, Park WS, Lee JY, Borlak J, Nam SW. Targeted inactivation of HDAC2 restores p16INK4a activity and exerts antitumor effects on human gastric cancer. *Mol Cancer Res* 2013;11(1):62-73

Kim JK, Noh JH, Jung KH, Eun JW, Bae HJ, Kim MG, Chang YG, Shen Q, Park WS, Lee JY, Borlak J, Nam SW. Sirtuin7 oncogenic potential in human hepatocellular carcinoma and its regulation by the tumor suppressors MIR-125a-5p and MIR-125b. *Hepatology* 2013;57(3):1055-1067

Londhe KB, Borlak J. A cross-platform comparison of genome-wide expression changes of laser microdissected lung tissue of C-Raf transgenic mice using 3'IVT and exon array. *PLoS One* 2012;7(7):e40778

Reamon-Buettner SM, Borlak J. Dissecting epigenetic silencing complexity in the mouse lung cancer suppressor gene *Cadm1*. *PLoS One* 2012;7(6):e38531

Reamon-Buettner SM, Sattlegger E, Ciribilli Y, Inga A, Wessel A, Borlak J. Transcriptional Defect of an Inherited NKX2-5 Haplotype Comprising a SNP, a Nonsynonymous and a Synonymous Mutation, Associated with Human Congenital Heart Disease. *PLoS One* 2013;8(12):e83295

Rodt T, Luepke M, Boehm C, Hueper K, Halter R, Glage S, Hoy L, Wacker F, Borlak J, von Falck C. Combined micro-PET/micro-CT imaging of lung tumours in SPC-raf and SPC-myc transgenic mice. *PLoS One* 2012;7(9):e44427

Rodt T, von Falck C, Dettmer S, Hueper K, Halter R, Hoy L, Luepke M, Borlak J, Wacker F. Lung tumour growth kinetics in SPC-c-Raf-1-BB transgenic mice assessed by longitudinal in-vivo micro-CT quantification. *J Exp Clin Cancer Res* 2012;31:15-9966-31-15

Spänel-Borowski K, Nowicki M, Borlak J, Trapphoff T, Eichenlaub-Ritter U. Endoplasmic reticulum-derived multilamellar bodies in oocytes of mouse follicle cultures under oxidized low-density lipoprotein treatment. *Cells Tissues Organs* 2013;197(1):77-88

Stegmaier P, Kel A, Wingender E, Borlak J. A discriminative approach for unsupervised clustering of DNA sequence motifs. *PLoS Comput Biol* 2013;9(3):e1002958

Wang Y, Lin Z, Liu Z, Harris S, Kelly R, Zhang J, Ge W, Chen M, Borlak J, Tong W. A unifying ontology to integrate histological and clinical observations for drug-induced liver injury. *Am J Pathol* 2013;182(4):1180-1187

Übersichtsarbeiten

Chen M, Zhang M, Borlak J, Tong W. A decade of toxicogenomic research and its contribution to toxicological science. *Toxicol Sci* 2012;130(2):217-228

Giandomenico V, Modlin I, Ponten F, Nilsson M, Landegren U, Bergqvist J, Khan M, Millar R, Langstrom B, Borlak J, Eriksson B, Nielsen B, Baltzer L, Waterton JC, Ahlstrom H, Oberg K. Improving the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Utilizing New Advances in Biomarker and Molecular Imaging Science. *Neuroendocrinology* 2013;98(1):16-30

Abstracts

2013 wurden keine Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Singh, Prafull Kumar: ImmunoTools Award - Development of molecularly targeted therapeutics against hepatocellular carcinoma.

Gräfin von Hardenberg, Sandra (Dr. med.): dichrome Pilotstudie zur PamChip Microarray Technologie - Identifizierung von molekular diagnostischen Markern zur Risikoabschätzung des Fettleber-assoziierten hepatozellulären Karzinoms.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Borlak, Jürgen (Prof. Dr.): Expertentätigkeit für das National Center for Toxicological Research (NCTR), einem Institut der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) und Mitglied im Gremium ESAC, dem Scientific Advisory Committee of the European Union Reference Laboratory for Alternative to Animal Testing (ECVAM); Forschungskooperation im Bereich der Arzneimittelsicherheit mit dem ‚National Center for Toxicological Research‘ der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA.

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

■ Keywords: Autonomes, Nervensystems, Klinische Stoffwechselforschung, Arzneimittelsicherheit

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeit des Institutes stehen die funktionelle Charakterisierung der autonomen kardio-vaskulären Regulation beim Menschen sowie die Klinische Stoffwechselforschung, insbesondere des Endocannabinoid-Stoffwechsels und der Stoffwechselwirkung natriuretischer Peptide. Kennzeichnend für den klinisch-pharmakologischen Forschungsansatz werden sämtliche Aspekte umfasst: von der Grundlagenforschung, der Exploration neuer Therapieansätze, bis hin zur Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich ihrer Wirkung auf o.g. Stoffwechselwege und Vorgänge.

Forschungsprojekte

Metabolische Wirkungen natriuretischer Peptide

Einführung

Natriuretische Peptide werden insbesondere im Herzen gebildet und dienen bei Volumenüberlastung des Herzens zur raschen Ausscheidung von Natrium und damit Wasser. Diese Wirkung auf das Herz ist lange bekannt. Im letzten Jahrzehnt wurde aber auch entdeckt, dass die natriuretischen Peptide spezielle Wirkungen auf den Stoffwechsel haben. Diese metabolischen Wirkungen weisen den Weg zu neuen therapeutischen Anwendungen durch Beeinflussung der natriuretischen Peptide.

Natriuretische Peptide verstärken die Lipolyse in Adipocytten

Das Fettgewebe stellt durch Lipolyse insbesondere der Muskulatur Fettsäuren als Energieträger zur Verfügung. Die Balance des lipolytischen Noradrenalins und des antilipolytischen Insulins wurde lange Zeit als wichtigster Regulationsmechanismus der Lipolyse betrachtet. Diese Betrachtung musste revidiert werden als unsere Kooperationspartner aus Toulouse erstmals beschrieben, dass natriuretische Peptide bei Primaten, nicht aber bei Nagetieren, die Lipolyse mindestens so stark wie Noradrenalin stimulieren. Wir konnten in klinischen Studien zeigen, dass die verstärkte Freisetzung von Fettsäuren während Infusion von ANP (atriales natriuretisches Peptid) auch zu einer vermehrten Fettsäureoxidation im Körper unserer Probanden führte. Hier schon erschien die Möglichkeit wahrscheinlich, dass natriuretische Peptide auch einen Einfluss auf die Stoffwechselaktivität der Skelettmuskulatur ausüben.

Natriuretische Peptide vermitteln die Wirkung von Ausdauertraining auf die Skelettmuskulatur

Zusammen mit unseren Kollegen aus Toulouse und Berlin haben wir beschrieben, dass die molekularen Effekte von Ausdauertraining in der Skelettmuskulatur des Menschen imitiert werden können, wenn Myotuben des Menschen



Abb. 1: Effekte von Ausdauertraining in der Skelettmuskulatur des Menschen

in vitro mit natriuretischen Peptiden inkubiert werden.

Da natriuretische Peptide bei körperlicher Belastung verstärkt ins Blut abgegeben werden, könnte einer der Stimuli für die molekularen Veränderungen durch Training tatsächlich durch die natriuretischen Peptide vermittelt werden. Das intrazelluläre Signalmolekül nach dem Rezeptor für natriuretische Peptide ist cGMP, dessen Anstieg wir in den inkubierten Myotuben nachweisen konnten. In weiteren Experimenten wiesen wir nach, dass die oben beschriebenen Veränderungen in den Myotuben des Menschen auch durch die Manipulation des cGMP Signalwegs hervorgerufen werden kann. Eine bekannte Stoffgruppe sind Inhibitoren der Klasse 5 Phosphodiesterasen („PDE5 Hemmer“), die den Abbau von cGMP verzögern und bereits bei der Therapie der pulmonalen Hypertonie und der erektilen Dysfunktion eingesetzt werden. Die günstigen metabolischen Wirkungen der natriuretischen Peptide in Myotuben resultiert insgesamt in einer

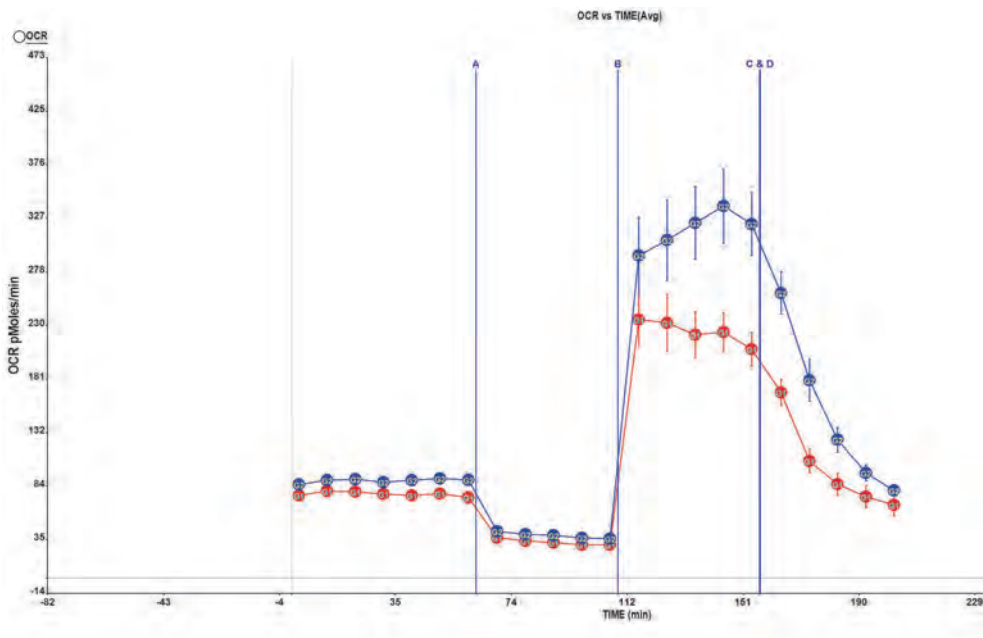


Abbildung 2 Sauerstoffverbrauch (OCR) von humanen Myotuben (blau: ANP; rot: Kontrolle ohne ANP)

gesteigerten oxidativen Kapazität, die durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch (OCR) nachgewiesen werden kann.

Ausblick

Bei Patienten mit Adipositas, dem Metabolischen Syndrom und Typ 2 Diabetes mellitus führen frühe Stoffwechselveränderungen zu einer reduzierten oxidativen Kapazität der Skelettmuskulatur. Eine Reduktion der natriuretischen Peptide im Blut dieser Patienten wurde mehrfach nachgewiesen. Die therapeutische Beeinflussung der Aktivität der natriuretischen Peptide oder von deren Signalwegen könnte daher neue Wege bei der Behandlung der weit verbreiteten Adipositas-assoziierten Stoffwechselstörungen aufzeigen. Möglichkeiten dafür stehen in Form der PDE5 Inhibitoren bereits zur Verfügung, aber auch andere Medikamente sind in der Entwicklung, so Aktivatoren der cGMP synthetisierenden löslichen Guanylylzyklase oder Hemmer der neutralen Endopeptidase (NEP), die natriuretische Peptide im Blut abbaut und für deren sehr kurze Halbwertszeiten verantwortlich ist. Wir haben 2013 in einer multizentrischen Studie im Auftrag der Firma Novartis die metabolischen Auswirkungen der Therapie mit LCZ696, einem NEP-Inhibitor, bei 90 Patienten mit Adipositas und Hypertonie untersucht. Diese Studie war die erste, die im neuen Klinischen Forschungs-

zentrum in Zusammenarbeit mit Prof. Schindler durchgeführt werden konnte. Im Rahmen dieser Studie konnten wir die Technik des hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamps an der MHH etablieren. Die Ergebnisse dieser Studie werden derzeit ausgewertet. Untersuchungen an humanen Myotuben mit dem Aktivator der löslichen Guanylylzyklase, BAY41-2272, können in 2014 begonnen werden, nachdem uns die Bayer Pharma AG die Substanz zur Verfügung gestellt hat.

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.), Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Cedric Moro und Dominique Langin (Toulouse), Birkenfeld, Andreas (Berlin), Profil Institut für Stoffwechselforschung (Neuss), Blaak, Ellen (Maastricht), Novartis Pharma AG; Förderung: DFG-Antrag in Vorbereitung

Weitere Forschungsprojekte

Adipokine production in heart failure and adipocyte lipolysis in cardiac cachexia

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.), Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: SICA-HF Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, ein europäisch-russisches Kooperationsprogramm (www.sica-hf.com); Förderung: Europäische Kommission, FP7, 241558

A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate metabolic effects of LCZ696 and amlodipine in obese hypertensive subjects (CLCZ696B2207)

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Förderung: Novartis Institutes for BioMedical Research

Regulation des Endocannabinoid-Systems bei Adipositas (Teilprojekt im Kompetenznetz ADIPOSITAS)

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Kooperation: Blüher, Matthias (Prof. Dr. med., Leipzig), Weck, Matthias (PD Dr. med., Freital); Förderung: BMBF (01G1122D)

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

Nicht-invasive Erfassung des Herzzeitvolumens und der Schlagvolumenvariabilität mittels Impedanzkardiographie und Ballistokardiographie während Langzeitschwerelosigkeit

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Baevsky, Roman M. (Prof. Dr. med.), IBMP, Moskau, Rußland; Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A; Förderung: Förderung: BMBF Projekt, DLR Projekt 50WB1117

Experimentelle Exposition gegenüber Luftschadstoffen und sympathische Nervenaktivität beim Menschen

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Institut für Klinische Atemwegforschung; Förderung: DFG

Sympathikusaktivität und Kreislaufreflexe bei Patienten nach Lungentransplantation, Herztransplantation, nach kombinierter Herz-Lungentransplantation oder mit intrakorporal implantierten Herzunterstützungssystem im Vergleich zu gesunden Probanden

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Gottlieb, Jens (Dr. med.) Klinik für Pneumologie; Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Bara, (PD Dr. med.), Malehsa (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Effects of renal nerve ablation on sympathetic activity and renal hemodynamics

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Johann Bauersachs (Prof. Dr. med.), Gunnar Klein (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie; Jan Menne (PD Dr. med.), Bernhard Magnus Wilhelm Schmidt (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Effects of electrical baroreflex stimulation on sympathetic activity and renal hemodynamics

■ Projektleitung: Tank, 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 (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Evaluation einer Maßnahme zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei ambulanten Patienten

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (KKH)

Arzneimitteltherapieinformationssystem ATIS

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen; Förderung: KVN

Analytische Chemie, Biochemie und Klinische Pharmakologie des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gros, Gerolf (Prof. Dr.), Endeward, Volker (PD Dr.) Physiologische Chemie MHH, Seifert, Roland (Prof. Dr. med.) Institut für Pharmakologie MHH, Pape, Lars (Prof. Dr. med.) und Kanzelmeyer, Nele (Dr.) Pädiatrische Nierenerkrankungen MHH, Knöfel, Ann (Dr. hum. biol.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), HTTG-Chirurgie MHH, Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. rer. nat.), Kardiologie MHH, Gambaryan, Stepan (Dr.) Universität Würzburg, Lücke, Thomas (Prof. Dr. med.) Neuropädiatrie, Ruhr-Universität Bochum, Schwedhelm, E (PD Dr. rer. nat.) Eppendorf-Universität Hamburg, Horowitz, John (Prof.) University of Adelaide, Australien, Mariotti, François (Dr.) AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich, Van Goor, Harry (Prof.) und Van den Berg, Else (Dr.) University Medical Center Groningen, Niederlande; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (TS 60/4-1)

Biomarker- und Arzneimittel-Analytik

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rossi, Ranieri (Prof.) und Giustarini, Daniela (Dr.) Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena, Van Goor, Harry (Prof.) und Van den Berg, Else (Dr.) University Medical Center Groningen, Niederlande; Förderung: Drittmittel/Mittel der Kooperationspartner

Oxidativer Stress

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maassen, Norbert (Prof. Dr.) Sportmedizin MHH, Tegbur, Uwe (Prof. Dr. med.) Sportmedizin MHH, Schwedhelm, Edzard (PD Dr. rer. nat.), Eppendorf-Universität Hamburg, Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.) und Batkai, Sandor (Dr.) Molekulare und Translationale Therapiestrategien IFB MHH, Rossi, Ranieri (Prof.) Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena, Italien, Mariotti, François (Dr.) AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich; Förderung: Drittmittel der Kooperationspartner

Originalpublikationen

Berbee JF, Wong MC, Wang Y, van der Hoorn JW, Khedoe PP, van Klinken JB, Mol IM, Hiemstra PS, Tsikas D, Romijn JA, Havelkes LM, Princen HM, Rensen PC. Resveratrol protects against atherosclerosis, but does not add to the antiatherogenic effect of atorvastatin, in APOE*3-Leiden.CETP mice. *J Nutr Biochem* 2013;24(8):1423-1430

Brocato B, Zoerner AA, Janjetovic Z, Skobowiat C, Gupta S, Moore BM 2nd, Slominski A, Zhang J, Schenone M, Phineas R, Ferry RJ Jr, Dick E Jr, Hubbard GB, Mari G, Schlabritz-Loutsevitch N. Endocannabinoid crosstalk between placenta and maternal fat in a baboon model (Papio spp.) of obesity. *Placenta* 2013;34(11):983-989

de Vries DK, Kortekaas KA, Tsikas D, Wijermars LG, van Noorden CJ, Suchy MT, Cobbaert CM, Klautz RJ, Schaapherder AF, Lindeman JH. Oxidative Damage in Clinical Ischemia/Reperfusion Injury: A Reappraisal. *Antioxid Redox Signal* 2013;19(6):535-545

Deliere Q, Migeotte PF, Neyt X, Funtova I, Baevsky RM, Tank J, Pattyn N. Cardiovascular changes in parabolic flights assessed by ballistocardiography. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013:3801-3804

Engeli S, Utz W, Haufe S, Lamounier-Zepter V, Pofahl M, Traber J, Janke J, Luft FC, Boschmann M, Schulz-Menger J, Jordan J. Fatty acid binding protein 4 predicts left ventricular mass and longitudinal function in overweight and obese women. *Heart* 2013;99(13):944-948

Gesell FK, Zoerner AA, Brauer C, Engeli S, Tsikas D, Tipold A. Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder. *BMC Vet Res* 2013;9(1):262

Goltz L, Degenhardt G, Maywald U, Kirch W, Schindler C. Evaluation of a program of integrated care to reduce recurrent osteoporotic fractures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(3):263-270

Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, Tsikas D, Jordan J, Lichtinghagen R, von Kaisenberg CS, Struman I, Bovy N, Sliwa K, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108(4):366-013-0366-9. Epub 2013 Jun 28

Haufe S, Haas V, Utz W, Birkenfeld AL, Jeran S, Böhnke J, Mähler A, Luft FC, Schulz-Menger J, Boschmann M, Jordan J, Engeli S. Long-lasting improvements in liver fat and metabolism despite body weight regain after dietary weight loss. *Diabetes Care* 2013;36(11):3786-3792

Haufe S, Jordan J. Is gravitation your friend or foe? *Hypertens Res* 2013;36(12):1037-1038

Huebner L, Engeli S, Wrann CD, Goudeva L, Laue T, Kielstein H. Human NK cell subset functions are differentially affected by adipokines. *PLoS One* 2013;8(9):e75703

Luchitskaya E, Deliere Q, Diedrich A, Pattyn N, Almorad A, Beck L, Gauger P, Limper U, Funtova I, Baevsky RM, Migeotte PF, Tank

J. Timing and source of the maximum of the transthoracic impedance cardiogram (dZ/dt) in relation to the H-I-J complex of the longitudinal ballistocardiogram under gravity and microgravity conditions. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013:7294-7297

May M, Batkai S, Zoerner AA, Tsikas D, Jordan J, Engeli S. Enhanced human tissue microdialysis using hydroxypropyl- β -cyclodextrin as molecular carrier. *PLoS One* 2013;8(4):e60628

Migeotte PF, Deliere Q, Tank J, Funtova I, Baevsky R, Neyt X, Pattyn N. 3D-ballistocardiography in microgravity: Comparison with ground based recordings. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013:7012-7016

Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, Ngo DT, Chan WP, Heresztyn T, Chirkov YY, Tsikas D, Frenneaux MP, Horowitz JD. Enhanced NO Signaling in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy: Short-Term Pain, Long-Term Gain? *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27(6):541-547

Schroeder C, Heusser K, Brinkmann J, Menne J, Oswald H, Haller H, Jordan J, Tank J, Luft FC. Truly Refractory Hypertension. *Hypertension* 2013;62(2):231-235

Trettin A, Jordan J, Tsikas D. LC-MS/MS analysis of uncommon paracetamol metabolites derived through in vitro polymerization and nitration reactions in liquid nitrogen. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013;DOI: 10.1016/j.jchromb.2013.11.055

Tsikas D, Böhmer A, Mitschke A, Araujo P. Accurate measurement of nitrate, nitrite, and S-nitrosothiols in biological samples by mass spectrometry. *Free Radic Biol Med* 2013;65:301-304

Tsikas D, Denton TT, Cooper AJ. Comment on Absorption of Aminoethyl Cysteine Ketimine Decarboxylated Dimer in Mice: Effect on Plasma Antioxidant Potential. *J Agric Food Chem* 2013;61(25):6122-6124

Tsikas D, Schmidt M, Böhmer A, Zoerner AA, Gutzki FM, Jordan J. UPLC-MS/MS measurement of S-nitrosoglutathione (GSNO) in human plasma solves the S-nitrosothiol concentration enigma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013;927:147-157

Tsikas D, Suttmöller K, Maassen M, Nacke M, Böhmer A, Mitschke A, Konrad H, Starke H, Hummler H, Maassen N. Even and carbon dioxide independent distribution of nitrite between plasma and erythrocytes of healthy humans at rest. *Nitric Oxide* 2013;31:31-37

Zoerner AA, Schroeder C, Kayacelebi AA, Suchy MT, Gutzki FM, Stichtenoth DO, Tank J, Jordan J, Tsikas D. A validated, rapid UPLC-MS/MS method for simultaneous ivabradine, reboxetine, and metoprolol analysis in human plasma and its application to clinical trial samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013;927:105-111

Übersichtsarbeiten

Engeli S, Jordan J. Novel metabolic drugs and blood pressure: implications for the treatment of obese hypertensive patients? *Curr Hypertens Rep* 2013;15(5):470-474

Fischbach W, Baerwald C, Darius H, Gross M, Nickenig G, Nusslein H, Stichtenoth DO. Schmerztherapie mit traditionellen NSAR und Coxiben - eine interdisziplinäre Betrachtung. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(3):91-96

Herold C, Rennekampff HO, Engeli S. Apoptotic pathways in adipose tissue. *Apoptosis* 2013;18(8):911-916

Jordan J, Mann JF, Luft FC. Research needs in the area of device-related treatments for hypertension. *Kidney Int* 2013;84(2):250-255

Schroeder C, Jordan J, Kaufmann H. Management of neurogenic orthostatic hypotension in patients with autonomic failure. *Drugs* 2013;73(12):1267-1279

Tsikis D, Duncan MW. Mass spectrometry and 3-nitrotyrosine: Strategies, controversies, and our current perspective. *Mass Spectrom Rev* 2013;DOI: 10.1002/mas.21396

Buchbeiträge, Monografien

Bader M, Rosenberger W, Tsikis D, Gutzki FM. N-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-Valin als Hämoglobinaddukt des Epichlorhydrins. In: Angerer J, Hartwig A [Hrsg.]: *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe; Bd. 2; Analysen in biologischem Material; 6. Losebl.-Ausg., 20. LfgWeinheim [u.a.]: Wiley-VCH [u.a.], 2013.*

Bader M, Rosenberger W, Tsikis D, Gutzki FM. N-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-valine in blood as haemoglobin adduct of epichlorohydrin [Biomonitoring Methods, 2013]. In: *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013. (The MAK-Collection Part IV: Biomonitoring Methods, Vol. 13)*

Abstracts

2013 wurden 42 Abstracts publiziert.

Promotionen

Böhmer, Anke (Dr. rer. nat.): Nitrit-abhängige NO-Bioaktivität in der Zirkulation: Rolle von Hämoglobin, Carboanhydrasen und NO-Synthase.

Buck, Anna (Dr. med.): Der L-Arginin-Stickstoffmonoxid-Stoffwechselweg bei Frühgeborenen.

Dehnert, Sabine (Dr. rer. biol. hum.): In vitro-Metabolismus des neuen lipophilen und Zellmembranen-permeablen NO-Donors S-Nitroso-N-Acetylcystein-Ethylester (SNACET) in Humanblut: mögliche Konsequenzen für pharmakokinetische Untersuchungen zu SNACET.

Hochbrügge, Henrik (Dr. rer. biol. hum.): Evaluation elektronischer Arzneimittellexperten-Systeme im Anwendungsumfeld der Medizinischen Hochschule Hannover.

Jarzinski, Carina (Dr. rer. biol. hum.): Der Einfluss der Propofolnarkose auf das Endocannabinoidsystem.

Seifert, Anne Nadine (Dr. med.): Das Endocannabinoid-System bei Multisomatofomer Störung.

Wurr, Marion (Dr. med. vet.): Untersuchungen zur Bedeutung der induzierbaren Cyclooxygenase für die Atherogenese bei Cholesterin-gefütterten Kaninchen.

Wissenschaftspreise

Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.): Gesundheitspreis, Stiftung Rufzeichen Gesundheit.

Jordan, Jens (Prof. Dr. med.): Peter Sleight Award, European Society of Hypertension.

Jordan, Jens (Prof. Dr. med.): Best Clinical Paper in Hypertension, American Heart Association.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Jordan, Jens (Prof. Dr. med.): Editor *Clinical Autonomic Research*, Associate Editor *Journal of the American Society of Hypertension*, Sprecher Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem, European Federation of Autonomic Societies (EFAS), American Autonomic Society, Founding Member and Chair, Working Group on Obesity, European Society of Hypertension. Editorial Board *Blood Pressure*, *American Journal of Physiology Regulatory* Fachgutachter für *Circulation*, *Clinical Autonomic Research*, *American Journal of Physiology*, *Journal of Autonomic Neurosciences*, *Hypertension*, *Diabetes u.a.*; 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*; Stellvertretender Vorsitzender der Landesethikkommission Niedersachsen. Mitglied der Kommission Pharmakotherapie der DGRh.

Beil, Winfried (Prof. Dr. med.): Arzneimittelbeauftragter der MHH.

Tank, Jens (Prof. Dr. med.): Editorial Board *Clinical Autonomic Research*. Fachgutachter 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*, *European Heart Journal*, *Journal of Applied Physiology u.a.*; Stellvertretender Ausschußvorsitzender bei der Landesethikkommission Berlin.

Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.): Associate Editor *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. Editorial Board Member von *Obesity Facts*, *Nutrition & Metabolism in Cardiovascular Disease*, *Journal of Molecular Medicine*, *Hypertension*, *Archives of Physiology & Biochemistry*. Fachgutachter *Nutrition & Metabolism in Cardiovascular Disease*, *Journal of Molecular Medicine*, *Hypertension*, *Metabolism*, *European Journal of Endocrinology*, *European Journal of Clinical Endocrinology*, *International Journal of Obesity*; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH.

Tsikakos, 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 Analyst, Analytical Biochemistry, Analytical Bioanalytical Chemistry, Analytical Chemistry, Antioxidants Redox Signaling, Atherosclerosis Thrombosis Vascular Biology, British Journal of Pharmacology, Circulation, Circulation Research, Clinical Chimica Acta, Current Pharmaceutical Analysis, Free Radical Biology Medicine, Journal Chromatography A, Journal Chromatography B, J Pharmaceutical Bioanalytical Analysis, Nitric Oxide. Ad hoc Fachgutachter für Technology Foundation STW, Perspectief programme, Netherlands.

Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.): Editor in Chief Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. Joint Editor British Journal of Diabetes and Vascular Disease. Associate Editor Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer (AKZ). Mitglied im BMG (Bundesministerium für Gesundheit) - Sachverständigenausschuss für Apothekenpflicht.

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

■ Keywords: signal transduction, G-protein-coupled receptors, cyclic nucleotides

Forschungsprofil

Der übergeordnete Forschungsschwerpunkt des Instituts für Pharmakologie im Jahr 2013 war wie im Jahr 2012 die molekulare und pathophysiologische Analyse von Signaltransduktionsvorgängen. Im Zentrum der Forschung stehen die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) sowie die zyklischen Nucleotide (cNMPs).

In diesem Forschungsbericht wird ein von der DFG gefördertes Forschungsprojekt über die Adenylylzyklase 5 als pharmakologische Zielstruktur ausführlicher dargestellt. Dieses Forschungsprojekt erbrachte vor allem „Negativdaten“ und stellt somit eine Gelegenheit dar, auf ein in der Scientific Community immer wichtiger werdendes und auch mit zunehmender Offenheit diskutiertes Problem hinzuweisen: Die fehlende Reproduzierbarkeit von wissenschaftlichen Daten, insbesondere auch solchen Daten, die in High-Impact-Factor-Journalen publiziert wurden.

Im Jahr 2013 endete der SFB 587 über das Thema „Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie“, in dem das Institut für Pharmakologie mit einem Projekt über die Rolle des Histamin H4-Rezeptors beim Asthma bronchiale integriert war. Ausgehend vom SFB 587 entwickelte sich eine sehr fruchtbare Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Burkhard Tümmler (Klinik für Pädiatrische Pulmonologie, Allergologie und Neonatologie der MHH) sowie Prof. Dr. Armin Braun (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin Hannover). Gemeinsam analysieren wir die Wirkungen des über das Typ III-Sekretionsystem in Wirtszellen injizierte Effektorprotein ExoY von *Pseudomonas aeruginosa* auf Entzündungsparameter in der Lunge. Dabei wenden wir in vivo-, ex vivo- und in vitro-Methoden an. ExoY stellt einen bisher wenig beachteten Pathogenitätsfaktor dar. ExoY besitzt eine ungewöhnlich hohe Uridylylzyklase-Aktivität. *Pseudomonas*-Stämme mit katalytisch inaktiver ExoY-Mutante besitzen keine Pathogenität. Daher besitzt die Suche nach cUMP-bindenden Proteinen hohe Priorität. Das ExoY-Projekt besitzt erhebliches Potential zur Verbesserung unseres Verständnisses von *Pseudomonas*-Infektionen, die insbesondere bei der Mukoviszidose und bei Hospitalismusinfektionen eine große Rolle spielen. Aus der Molekularanalyse von ExoY können sich neue Angriffspunkte für die Entwicklung innovativer *Pseudomonas*-Antibiotika ergeben, für die ein hoher medizinischer Bedarf besteht. Einer starken Zunahme der Resistenzen stehen nämlich nur geringe Forschungsaktivitäten der pharmazeutischen Industrie gegenüber.

Publikations-Highlights des Instituts für Pharmakologie im Jahr 2013 waren zwei umfassende Übersichtsartikel über Histaminrezeptoren, die in einem Sonderband von Trends in Pharmacological Sciences über GPCRs anlässlich der Verleihung des Nobelpreises für Chemie 2012 an Brian Kobilka und Robert Lefkowitz publiziert wurden (Strasser et al., Trends Pharmacol Sci 34:13-32 (2013); Seifert et al., Trends Pharmacol Sci 34:33-58 (2013)).

Das Institut für Pharmakologie engagiert sich auch sehr stark für die Weiterentwicklung der Pharmakologie als Brückenfach zwischen den Grundlagenwissenschaften und den klinischen Fächern. Prof. Dr. Roland Seifert organisiert als Kongresspräsident gemeinsam mit Mitarbeitern des Zentrums für Pharmakologie und Toxikologie die 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie im April 2014. Es wird ein breitgefächertes Programm von interdisziplinären und translationalen Symposien zusammengestellt.

Dr. Peter Sandner (Bayer Healthcare) schloss seine Habilitation ab und bereichert nun als externes Mitglied des Lehrkörpers die Expertise des Instituts für Pharmakologie im Bereich zyklische Nucleotide.

Forschungsprojekte

Adenylylzyklase 5 als pharmakologische Zielstruktur zur Behandlung der Herzinsuffizienz?

AC5 im Herzen

Im Herzen vermitteln beta-adrenerge Rezeptoren (bARs) akut positiv inotrope Wirkungen. Bei einer Daueraktivierung induzieren bARs Apoptose, Herzschädigung und letztlich Herzinsuffizienz. Demzufolge stellen bAR-Antagonisten eine wichtige und klinisch validierte Arzneistoffklasse zur Therapie der Herzinsuffizienz dar. bARs koppeln an das G-Protein G_s und stimulieren über diesen Weg die Adenylylzyklase (AC), die aus ATP den Second Messenger cAMP synthetisiert. cAMP vermittelt dann die biologischen Wirkungen der bARs. Experimentell können bARs durch den Agonisten Isoproterenol aktiviert werden, G_s durch die Nukleotide GTP und GTPgammaS und AC durch das Diterpen Forskolin. AC durch das Diterpen Forskolin.

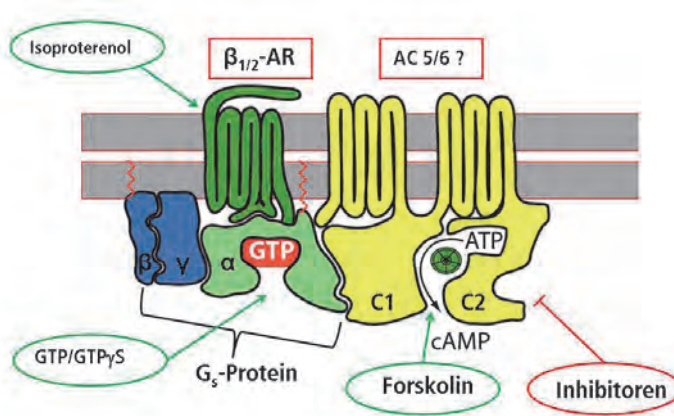


Abb. 1: Signaltransduktion im Herzen und ihre pharmakologische Beeinflussung

Es gibt insgesamt neun AC-Isoformen. Im Herzen vermitteln die AC-Isoformen AC5 und AC6 entgegengesetzte biologische Wirkungen. AC5 soll vor allem für schädliche und AC6 für nützliche Wirkungen verantwortlich sein. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass der Knockout der AC5 im Herzen der Maus protektive Wirkungen haben soll (Yan et al., Cell 130:247 (2007); Vatner et al., Am J Physiol Circ Physiol 305:H1 (2013)). Dementsprechend könnten AC5-Inhibitoren einen erfolgversprechenden Ansatz zur Therapie der Herzinsuffizienz darstellen. AC5-Inhibitoren wurden sogar schon als die „Quelle ewiger Jugend“ propagiert (Chester & Watts, Sci STKE 413:pe64 (2007)). Als Modellsubstanz „selektiver“ AC5-Inhibitoren wurden Nucleosidanaloga wie das SQ 22,536, das Virostatikum Vidarabin und das NKY 80 eingesetzt.



Abb. 2: Strukturen von experimentell häufig angewendeten „selektiven“ AC5-Inhibitoren

AC-Analyse im Herzen

Da unsere Arbeitsgruppe jahrelange Erfahrung in der Analyse von ACs und insbesondere AC-Inhibitoren besitzt (Seifert et al., Trends Pharmacol. Sci. 33:64 (2012)), stellten wir uns die Aufgabe, die Regulation der AC-Aktivität und die Wirkungen von AC-Inhibitoren in Herzmembranen von Wildtypmäusen und AC5-Knockout-Mäusen zu untersuchen (Bräuning et al., PLoS One 8:e68009 (2013)). Zunächst untersuchten wir die Expression von membranären AC-Isoformen (mACs) im Herzen mittels quantitativer Real-Time-PCR.

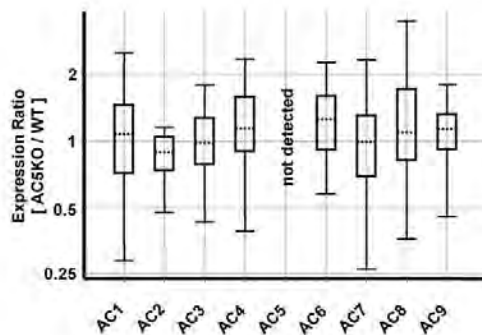


Abb. 3: Expressionsanalyse von AC-Isoformen im Herzen von Wildtyp- und AC5-Knockout-Mäusen mittels Real-Time-PCR

Wie erwartet, wurde im Herzen der AC5-Knockout-Mäuse keine mRNA für AC5 nachgewiesen. Bei den anderen acht mAC-Isoformen konnten wir keine signifikanten Veränderungen in der Expression in den AC5-Knockout-Herzen feststellen.

Anschließend wurde die AC-Aktivität unter verschiedenen experimentellen Bedingungen bestimmt.

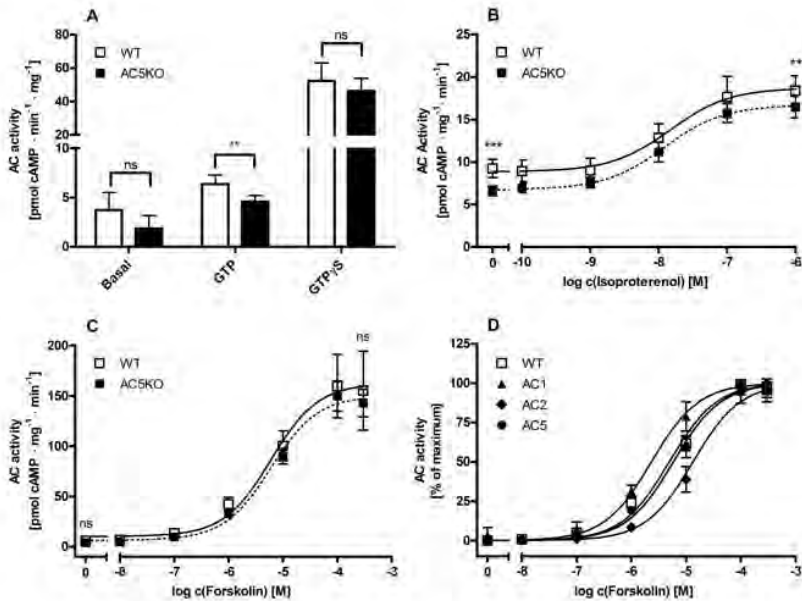


Abb. 4: AC-Regulation durch verschiedene Aktivatoren

Wir detektierten eine statistisch signifikante ca. 50%ige Reduktion der basalen und GTP-stimulierten AC-Aktivität (Abb. 4A) in den AC5-Knockout-Herzen. Hingegen ergaben sich keine Unterschiede in der GTPγS- (Abb. 4A), Isoproterenol- (Abb. 4B)- oder Forskolin- (Abb. 4C) stimulierten AC-Aktivität. Demzufolge spielt die AC5 offenbar eine nur geringe quantitative Rolle bei der Gesamt-AC-Aktivität im Herzen.

Analyse von AC-Inhibitoren

Im Folgenden analysierten wir dann eine Reihe von AC-Inhibitoren am Herzen, darunter SQ 22,536, Vidarabin und NKY 80 sowie das MANT-ITPγS, einen der potentesten bisher bekannten AC-Inhibitoren (Seifert et al., Trends Pharmacol Sci 33:64 (2012)). SQ 22,536, Vidarabin, NKY 80 und MANT-ITPγS hemmten konzentrationsabhängig die AC-Aktivität im Herzen von Wildtyp- und AC5-Knockout-Mäusen.

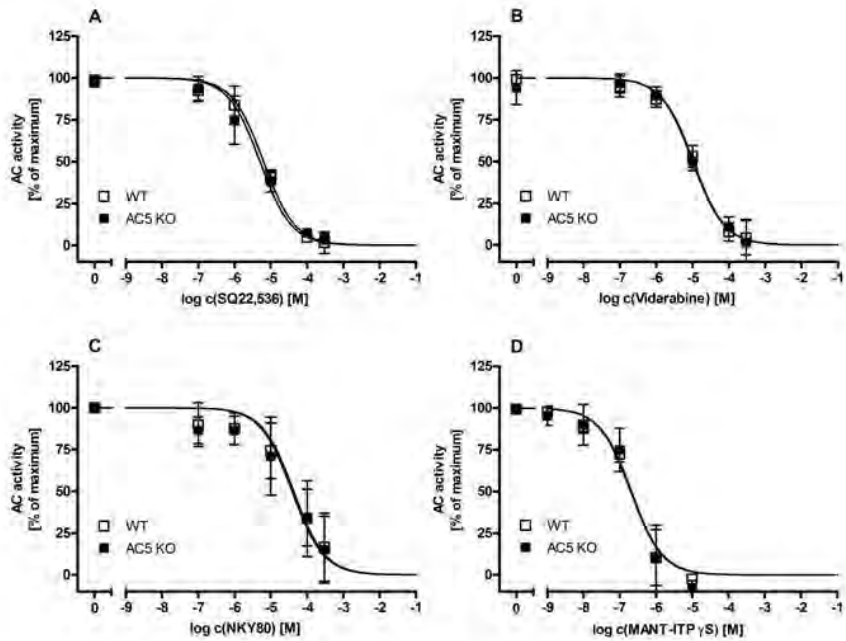


Abb. 5: AC-Hemmung durch verschiedene Inhibitoren im Herzen von Wildtyp- und AC5-Knockout-Mäusen

MANT-ITP γ S war sehr viel potenter als die anderen Inhibitoren, was an den deutlich nach links verschobenen Konzentrations/Wirkungskurven erkennbar ist. In keinem Falle ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Inhibitor-Potenz zwischen den Wildtyp- und den AC5-Knockout-Herzen. Diese Daten zeigen eindrücklich, dass SQ 22,539, Vidarabin und NKY 80 keineswegs selektive AC5-Inhibitoren sind. Die behauptete AC5-Selektivität der Inhibitoren beruht vor allem darauf, dass diese Substanzen rekombinant exprimierte AC5 deutlich potenter als AC2 und AC3 inhibieren (Iwatsubo et al., J Biol Chem 279:40938 (2004)), aber ein direkter Vergleich ALLER mAC-Isoenzyme wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Insbesondere der Vergleich von AC5 mit AC6 fehlte. Die Arbeitsgruppe von Carmen Dessauer hat kürzlich dieses Manko beseitigt und ALLE mAC-Isoenzyme direkt miteinander verglichen (Brand et al., J Pharmacol Exp Ther 347:265 (2013)). Es zeigte sich, dass SQ 22,536, Vidarabin und NKY 80 AC5 und AC6 mit sehr ähnlicher Potenz hemmen. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Daten an den AC5-Knockout-Herzen.

Schlussfolgerungen

Die Studien von der Arbeitsgruppe von Vatner (Am J Physiol Circ Physiol 305:H1 (2013)) zur behaupteten positiven Rolle einer selektiven AC5-Inhibition in der Behandlung der Herzinsuffizienz haben einer Überprüfung durch zwei voneinander unabhängiger Arbeitsgruppen, darunter unserer, bisher nicht standgehalten. Weitere Untersuchungen werden erforderlich sein, um die Ursachen für die Diskrepanzen in den Ergebnissen zu klären. Die von Vatner vorgeschlagene humanpharmakologische Anwendung von Vidarabin zur Behandlung der Herzinsuffizienz wurde kürzlich kritisch hinterfragt (Seifert, Biochem Pharmacol, PMID: 24398424 (2014)). Es muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass Vidarabin wegen gravierender unerwünschter Wirkungen weitgehend aus dem klinisch-pharmakologi-

schen Gebrauch zurückgezogen wurde. Ferner darf nicht vergessen werden, dass ein Knockout der AC5 zu Parkinson-ähnlichen Symptomen führt (Iwamoto et al., J Biol Chem 278:16936 (2003)), sodass man bei Langzeitanwendung von Vidarabin, das die Blut-Hirn-Schranke penetriert, mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen rechnen muss.

Insgesamt sind die Untersuchungen zur Rolle der AC5 als pharmakologische Zielstruktur ein sehr gutes Beispiel dafür, dass „hochkarätig“ publizierte Positiv-Ergebnisse zunächst eine Euphorie auslösen, und sich dann nach etlichen Jahren Ernüchterung einstellt, wenn die Ergebnisse nicht reproduzierbar sind. Diese Problematik wird durch eine Publikationskultur gefördert, in der Positivergebnisse sehr viel leichter publizierbar sind als Negativergebnisse. Glücklicherweise ändert sich langsam die Einstellung der Scientific Community zu dieser Datenreproduktionsproblematik (Haibe-Kains et al., Nature 504:389 (2013)), denn die Personal-, Ressourcen- und Zeitvergeudung durch frustrane Versuche, einmalig publizierte Positivergebnisse zu reproduzieren, ist ganz erheblich.

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schweda, Frank (Prof. Dr. med.), Institut für Physiologie, Universität Regensburg, Han, Pyung-Lim (PhD), Department of Brain and Cognitive Science, Graduate School, Ewha Woman University, Seoul, Korea; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, Se 529/5-2)

Weitere Forschungsprojekte

Molekularanalyse von Adenylyl- und Guanylylzyklasen

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dove, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazie, Universität Regensburg, Stasch, Johannes-Peter (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal, Moskowitz, Jakob (PhD), University of Kansas, USA, Urbauer, Jeff (PhD), University of Georgia, USA; Förderung: DFG (Se 529/5-2)

Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie und Allergologie, MHH; Förderung: DFG (SFB 587, Teilprojekt B17)

Metabolomische Analyse beim Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Core Unit Metabolomics, MHH; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation

Verhaltensanalyse HPRT-defizienter Mäuse als Modell für das Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Projektleitung: Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Core Unit Metabolomics, MHH, Schwabe, Kerstin (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Neurochirurgie, MHH, Fowler, Steve (PhD), University of Kansas, USA; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation

Analyse von Histaminrezeptoren in humanen Monozyten und U937-Promonozyten

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Studienstiftung des deutschen Volkes

cUMP und cCMP als Second Messenger

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Core Unit Metabolomics, MHH, Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmakologie, MHH, Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Core Unit Proteomics, MHH, Stasch, Johannes-Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal, Schweda, Frank (Dr. rer. nat.), Biolog, Bremen; Förderung: Strucmed, Bayer Healthcare, Biolog

ExoY von Pseudomonas aeruginosa als Uridylylzyklase und Pathogenitätsfaktor

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Hartwig, Christina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tümmler,

Burkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH, Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Fraunhofer ITEM, Frank, Dara (PhD); University of Wisconsin, USA; Förderung: Structmed

Molekularanalyse des beta2-Adrenozeptors: Funktionelle Selektivität von Liganden und Rezeptorpolymorphismen

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dove, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazie, Universität Regensburg, Wainer, Irving (PhD), National Institutes of Health, USA; Förderung: DFG (GRK 760 und 1990)

Adenylylzyklase-Regulation bei der Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schweda, Frank (Prof. Dr. med.), Institut für Physiologie, Universität Regensburg, Han, Pyung-Lim (PhD), Ewha Womans University, Südkorea, Albrecht-Küpper, Barbara (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Förderung: DFG (Se 529/5-2)

Rolle des Histamin H4-Rezeptors bei der Colitis ulcerosa

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bleich, Andre (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Förderung: Structmed

Originalpublikationen

Abel S, Bucher T, Nicollier M, Hug I, Kaever V, Abel Zur Wiesch P, Jenal U. Bi-modal distribution of the second messenger c-di-GMP controls cell fate and asymmetry during the caulobacter cell cycle. *PLoS Genet* 2013;9(9):e1003744

Beckert U, Aw WY, Burhenne H, Försterling L, Kaever V, Timmons L, Seifert R. The Receptor-Bound Guanylyl Cyclase DAF-11 Is the Mediator of Hydrogen Peroxide-Induced Cgmp Increase in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One* 2013;8(8):e72569

Beste KY, Spangler CM, Burhenne H, Koch KW, Shen Y, Tang WJ, Kaever V, Seifert R. Nucleotidyl cyclase activity of particulate guanylyl cyclase a: comparison with particulate guanylyl cyclases e and f, soluble guanylyl cyclase and bacterial adenylyl cyclases cyaa and edema factor. *PLoS One* 2013;8(7):e70223

Blanka A, Schulz S, Eckweiler D, Franke R, Bielecka A, Nicolai T, Casilag F, Düvel J, Abraham WR, Kaever V, Häussler S. Identification of the Alternative Sigma Factor SigX Regulon and Its Implications for *Pseudomonas aeruginosa* Pathogenicity. *J Bacteriol* 2014;196(2):345-356

Braeunig JH, Schweda F, Han PL, Seifert R. Similarly Potent Inhibition of Adenylyl Cyclase by P-Site Inhibitors in Hearts from Wild Type and AC5 Knockout Mice. *PLoS One* 2013;8(7):e68009

Brunskole Hummel I, Reinartz MT, Kälble S, Burhenne H, Schwede F, Buschauer A, Seifert R. Dissociations in the Effects of beta2-Adrenergic Receptor Agonists on cAMP Formation and Superoxide Production in Human Neutrophils: Support for the Concept of Functional Selectivity. *PLoS One* 2013;8(5):e64556

Burhenne H, Kaever V. Quantification of cyclic dinucleotides by reversed-phase LC-MS/MS. *Methods Mol Biol* 2013;1016:27-37

Deters M, Hütten H, Kaever V. Synergistic immunosuppressive effects of the mTOR inhibitor sirolimus and the phytochemical curcumin. *Phytomedicine* 2013;20(2):120-123

Droebner K, Sandner P. Modification of the salivary secretion assay in F508del mice - The murine equivalent of the human sweat test. *J Cyst Fibros* 2013;12(6):630-637

Frangipani E, Visaggio D, Heeb S, Kaever V, Camara M, Visca P, Imperi F. The Gac/Rsm and cyclic-di-GMP signalling networks coordinately regulate iron uptake in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 2014;16(3):676-688

Göttle M, Burhenne H, Sutcliffe D, Jinnah HA. Purine metabolism during neuronal differentiation: the relevance of purine synthesis and recycling. *J Neurochem* 2013;127(6):805-818

Mehne FM, Gunka K, Eilers H, Herzberg C, Kaever V, Stülke J. Cyclic di-AMP homeostasis in *Bacillus subtilis*: both lack and high level accumulation of the nucleotide are detrimental for cell growth. *J Biol Chem* 2013;288(3):2004-2017

Neumann D, Beermann S, Burhenne H, Glage S, Hartwig C, Seifert R. The dual H3/4R antagonist thioperamide does not fully mimic the effects of the 'standard' H4R antagonist JNJ 7771120 in experimental murine asthma. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013;386(11):983-990

Nordemann U, Wiffling D, Schnell D, Bernhardt G, Stark H, Seifert R, Buschauer A. Luciferase reporter gene assay on human, murine and rat histamine H4 receptor orthologs: correlations and discrepancies between distal and proximal readouts. *PLoS One* 2013;8(9):e73961

Quebatte M, Dick MS, Kaever V, Schmidt A, Dehio C. Dual input control: activation of the *Bartonella henselae* VirB/D4 type IV secretion system by the stringent sigma factor RpoH1 and the BatR/BatS two-component system. *Mol Microbiol* 2013;90(4):756-775

Reinecke D, Schwede F, Genieser HG, Seifert R. Analysis of substrate specificity and kinetics of cyclic nucleotide phosphodiesterases with N⁴-methylanthraniloyl-substituted purine and pyrimidine 3',5'-cyclic nucleotides by fluorescence spectrometry. *PLoS One* 2013;8(1):e54158

Seifert R. A door opener for future research: agonist-induced beta3-adrenoceptor desensitization in HEK cells but not CHO cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013;386(10):841-842

Seifert R. Regulation of G protein subunit composition in cardiomyocytes: pharmacological implications. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013;386(6):455-457

Übersichtsarbeiten

Beste KY, Seifert R. cCMP, cUMP, cTMP, cIMP and cXMP as possible second messengers: development of a hypothesis based on studies with soluble guanylyl cyclase alpha(1)beta(1). *Biol Chem* 2013;394(2):261-270

Seifert R. Functional selectivity of G-protein-coupled receptors: from recombinant systems to native human cells. *Biochem Pharmacol* 2013;86(7):853-861

Seifert R, Dove S. Inhibitors of Bacillus anthracis edema factor. *Pharmacol Ther* 2013;140(2):200-212

Seifert R, Strasser A, Schneider EH, Neumann D, Dove S, Buschauer A. Molecular and cellular analysis of human histamine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(1):33-58

Strasser A, Wittmann HJ, Buschauer A, Schneider EH, Seifert R. Species-dependent activities of G-protein-coupled receptor ligands: lessons from histamine receptor orthologs. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(1):13-32

Abstracts

2013 wurden 20 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Sandner, Peter (PD Dr. rer. nat.): Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms and overactive bladder.

Promotionen

Beckert, Ulrike (Dr. rer. nat.): Regulation of cyclic nucleotides by oxidative stress and bacterial toxins.

Beermann, Silke (Dr. rer. nat.): Funktion und Pharmakologie des Histamin H1- und H4-Rezeptors in der Maus.

Belenko, Lena (Dr. med.): Molekulare und zelluläre Analyse des Pseudomonas aeruginosa Typ III - Sekretionsproteins ExoY.

Reher, Till Moritz (Dr. rer. nat.): Pharmakologische Analyse der Histamin-Rezeptoren humaner eosinophiler Granulozyten.

Reinecke, Daniel (Dr. med.): Substratspezifität von cNMP-abbauenden Phosphodiesterasen.

Master

Dittmar, Fanni (M.Sc.): Einfluss zyklischer Nukleotide auf die Proliferation und Apoptose von Leukämiezelllinien.

Kuhn, Maike (M.Sc.): Identifizierung und Charakterisierung von 3',5'-cCMP und 2',3'-cNMP-abbauenden Phosphodiesterasen.

Bachelor

Hein, Rabea Eva Anna (B.Sc.): Untersuchungen zur Histamin-induzierten Genexpression in transfizierten HEK293-Zellen.

Stipendien

Werner, Kristin: Analyse von Histaminrezeptoren in humanen Monozyten und U937-Promonozyten.

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 PLOS ONE; Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Telethon Italy, Israel Science Foundation); Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Nature, Proceedings of the National Academy of sciences of the USA, Biochemical Journal, Biochimica et Biophysica Acta, Biochemistry, Journal of Biological Chemistry, Molecular Endocrinology, PLOS ONE, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology, Biochemical Pharmacology, Journal of Molecular and cellular Cardiology, International Immunopharmacology, European Journal of Physiology, Frontiers in Experimental Pharmacology, Microbes and Infection, FEBS Journal, Science Signaling, Circulation Research, Pharmacology and Therapeutics, british Journal of Pharmacology); Gutachter für Professuren für Pharmakologie; Vorsitzender der Weiterbildungskommission der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie, Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie, Prüfungsvorsitzender Fachpharmakologie DGPT, Stellvertretender Sprecher des Kompetenzzentrums für geschlechtersensible Medizin der MHH, Vertreter für das Fach Pharmakologie in der Expertenkommission zur Erarbeitung der Richtlinien zur Behandlung der Anaphylaxie, Mitglied der Faculty of 1000.

Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (National Science Center Poland, Research Foundation Flanders, Dutch Arthritis Foundation). Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (BMC Pharmacology and Toxicology, Cytokine, International Archives of Allergy and Immunology, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, PLOS ONE).

Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachten für wissenschaftliche Zeitschriften (Applied Microbiology and Biotechnology, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Process Biochemistry, European Journal of Pharmacology, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics), Mitglied der Faculty of 1000.

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

- Keywords: große clostridiale Proteintoxine, glucosylierende Toxine, Clostridium difficile Toxine, Clostridium botulinum Toxine, Rho-GTPasen, Snares, Apoptose, Nekrose, Paralyse, Zwerchfell

Forschungsprofil

Am Institut für Toxikologie werden bakterielle Proteintoxine - insbesondere die glucosylierenden Toxine aus Clostridium difficile und Clostridium sordellii sowie die Neurotoxine mit Proteaseaktivität aus Clostridium botulinum und C. tetani - hinsichtlich ihrer Struktur und Wirkungsweise erforscht. Diese Toxine besitzen einen Multidomänenaufbau: Neben der Domäne, welche die Glucosyltransferase- bzw. die Proteasedomäne trägt, besitzen die Toxine Domänen für Rezeptorbindung, für Translokation durch Endosomenmembran sowie für die autoproteolytische Spaltung. Diese Domänen erlauben die selbst vermittelte Einschleusung der Toxine mittels Rezeptor-vermittelter Endozytose in die Zielzelle.

Forschungsprojekte

Struktur-Wirkungsanalyse großer glucosylierender Proteintoxine

Domänen-Funktionsanalysen von Clostridium difficile Toxinen

Clostridium difficile gilt als Auslöser der Antibiotika-assoziierten Diarrhöe (CDAD). Eine Besiedlung des Darms mit dem Sporenbildner Clostridium difficile wird normalerweise durch die 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 einer C. difficile-Infektion variiert vom einfachen, selbstlimitierenden Durchfall über die schwere, blutige Diarrhöe bis hin zur pseudomembranösen Colitis (PMC). Die schwerste Verlaufsform stellt das toxische Megacolon dar.

Pathogene Stämme von Clostridium difficile besitzen einen Pathogenitätsloкус im Genom, der für die Proteintoxine Toxin A (TcdA) und Toxin B (TcdB) kodiert. Beide Toxine werden von den vegetativen Formen der Clostridien gebildet und abgegeben. TcdA und TcdB (sowie das von einigen C. difficile-Stämmen gebildete C. difficile-Toxin CDT) sind essentiell für die Pathogenese der CDAD. TcdA und TcdB sind homologe, einkettige Proteintoxine, die aus zwei funktionellen Einheiten bestehen: der Transport- und der Glucosyltransferase-Domäne. Die Transport-Einheit besteht aus drei Domänen, der C-terminal gelegenen Rezeptorbinde-, der Transmembran- sowie der Cysteinprotease-Domäne (Abb. 1). Die Rezeptorbindedomäne besteht aus repetitiven Peptidsequenzen sowie einer weiteren N-terminal gelegenen Domäne, die an die bisher nicht identifizierten Toxinrezeptoren binden. Der Toxin-Rezeptor-Komplex wird anschließend in ein Vesikel internalisiert. Es wird angenommen, dass sich in Folge der Ansäuerung der Vesikel eine Toxin-Domäne in die Vesikelmembran einlagert und eine Pore bildet, durch die die Glucosyltransferase-Domäne in das Zytoplasma transloziert. Die inhärente Cysteinprotease trennt die Glucosyltransferase-Domäne autoproteolytisch vom Rest des Toxins, sodass sie frei im Zytoplasma die Substratproteine modifizieren kann. TcdA und TcdB mono-O-glucosylieren die kleinen GTP-bindenden Proteine Rho, Rac, Cdc42. Die Mono-Glucosylierung findet in der funktionell bedeutsamen Effektorregion der Rho-Proteine statt. Hierdurch wird die Signalweitergabe (Effektorkopplung) vollständig blockiert und es werden alle Rho-abhängigen Signalwege gehemmt. Rho, Rac, und Cdc42 regulieren die Aktindynamik, die Zellzykluskontrolle, die Genexpression und die Exekution des Zelltodes. Die Glucosylierung von Rho, Rac und Cdc42 führt somit zu Aktindepolymerisation und in Folge zu einem Verlust von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktion sowie zur Hemmung der Zellzyklusprogression und der Proliferation und zu einer veränderten Genexpression.

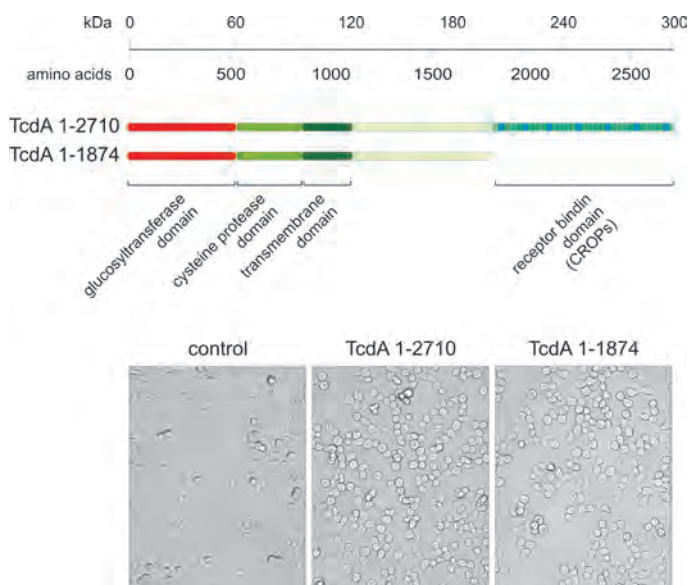


Abb. 1: A) Multidomänenmodell von TcdA und TcdB; B) Zytopathische Effekte von TcdA sowie der Deletionsmutante TcdDeltaCROP. TcdA und TcdDeltaCROP zeigen einen vergleichbaren zytopathischen Effekt (Zellabrundung). Dieses erlaubt die Schlussfolgerung, dass die CROP-Domäne nicht essentiell für die Toxinaufnahme und die biologischen Wirkungen von TcdA ist. Neben ihrer Funktion als Rezeptorbindedomäne scheinen die CROPs eine Chaperon-ähnliche Wirkung zu besitzen, die zur Stabilität der Konformation der Toxine beiträgt.

In kultivierten Zelllinien bewirken niedrigere Konzentrationen von TcdA und TcdB zytopathische Wirkungen (basierend auf der Aktindepolymerisation) sowie bei hohen Toxinkonzentrationen zytotoxische Wirkungen (die Auslösung des Zelltodes). Welchen Anteil Toxin A und Toxin B an der Pathogenese der *C. difficile*-assoziierten Erkrankung im Menschen haben, wird derzeit diskutiert. Trotz eines vergleichbaren Spektrums an Substratproteinen unterscheiden sich TcdA (Enterotoxin) und TcdB (Zytotoxin) in ihrer zellspezifischen zytotoxischen Wirkung. Der Grund dafür ist vermutlich die Aufnahme der Toxine über unterschiedliche Rezeptoren sowie Unterschiede in der Glucosyltransferaseaktivität.

Durch Domänen-Funktionsanalysen konnten wir zeigen, dass die Bindung der Toxine über die Rezeptorbindedomäne (CROPs) zellspezifisch ist. Die isolierten CROPs binden sehr gut an Zellen, welche die Zuckerstruktur Gal-Gal-GlcNAc auf der Zelloberfläche präsentieren. Eine Behandlung der Zellen mit Glycosidasen führt zum Verlust der Bindung der CROPs, aber nicht zum Verlust der Toxinwirkung der Toxine. Ebenso sind Toxine, denen die CROPs fehlen, biologisch aktiv (Abbildung). Somit scheinen die Toxine über mehr als nur eine Domäne für die Bindung an den Zelloberflächenrezeptor zu verfügen. Diese Beobachtung schafft die Voraussetzung dafür, mit Hilfe von Deletionsmutanten der Toxine die Toxinrezeptoren zu identifizieren.

Die pseudomembranöse Colitis zeichnet sich durch die Bildung von Pseudomembranen aus; das sind tote Colonozyten und tote myeloische Zellen in einer Matrix aus Fibrin und Mukus. Obwohl diese Pathologie einen nekrotischen Zelltod anzeigt, wird in Zellkulturmodellen zumeist der Toxin-induzierte apoptotische Zelltod untersucht. Wir zeigten kürzlich, dass TcdB spezifisch in proliferierenden Colonozyten Apoptose induziert. In nicht-proliferierenden G1-Phase-Colonozyten hingegen induziert TcdB einen nekrotischen Zelltod. Zellkulturmodelle, die non-proliferative Zellen enthalten, stellen somit das geeignete Modell für die Untersuchung der Wirkungen der *C. difficile*-Toxine in den terminal differenzierten Colonozyten der Colonwand dar. Basierend auf dem Paradigma, dass auch der nekrotische Zelltod einem Ablaufplan und einer Regulation unterliegt, werden diese Vorarbeiten die Charakterisierung der Signalwege erlauben, die den Toxin-induzierten nekrotischen Zelltod herbeiführen.

Bisher wurden die zytotoxischen Wirkungen als Folge der Glucosylierung der Rho-GTPasen angesehen. Wir beschreiben eine neue zytotoxische Wirkung des TcdB, die Pyknose, die auch durch eine Glucosyltransferase-defiziente TcdB-Mutante und damit unabhängig von der Glucosyltransferase-Aktivität hervorgerufen wird. Die TcdB-induzierte Pyknose ist durch die extreme Kondensation des Chromatins, der Ausstülpung der Kernhülle und einer Permeabilitätserhöhung der Zellwand sowie der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies gekennzeichnet. Obwohl der Effekt unabhängig von einer Glucosylierung der Substrat-GTPasen ist, wird er dennoch durch die Glucosyltransferasedomäne hervorgerufen. Der zu Grunde liegende molekulare Wirkmechanismus wird derzeit untersucht.

Nachweis der Glucosylierung von intrazellulären Substrat-GTPasen

Die glucosylierenden Toxine mono-O-glucosylieren Rho-/Ras-GTPasen an Threonin-35/-37. Der Nachweis der Glucosylierung erfolgte bisher durch radioaktive Markierungsmethoden. Das Institut identifizierte 2006 mit dem Rac1(mAb clone 102) den ersten glucosylierungssensitiven Antikörper, der die Toxin-katalysierte Glucosylierung von Rac und Cdc42 detektiert. Dieser Antikörper wird inzwischen von den meisten Laboren weltweit (anstelle der radioaktiven Methoden) eingesetzt. Um die Glucosylierungskinetik verschiedener Substrat-GTPasen vergleichen zu können, wurde eine auf massenspektrometrischer Analyse beruhende Quantifizierung der glucosylierten Peptide etabliert, mit der direkt der Anteil modifizierter GTPasen aus dem Zellysate bestimmt werden kann. So konnten wir zeigen, dass die Toxine ein breiteres Spektrum von Substrat-GTPasen glucosylieren als aus in vitro-Untersuchungen bekannt. So gelang der Nachweis, dass TcdA und TcdB auch Ras-GTPasen glucosylieren. Dieses war vorher nur für das verwandte Letale Toxin von *C. sordellii* (TcsL) bekannt. Mit dem neuen glucosylierungssensitiven Antikörper Ras(mAb clone 27H5) wird nunmehr die Glucosylierung von Ras-GTPasen in Zellen untersucht, die mit TcdA und TcdB behandelt werden.

Die Analyse der Glucosylierungskinetik verschiedener Substrat-GTPasen soll helfen, den Ablauf der Toxin-induzierten Funktionsänderung der betroffenen Zellen zu verstehen.

Erfassung der Toxinwirkungen mittels massenspektrometrischer Methoden

Ein weiterer Ansatz hierbei ist die Analyse des Proteoms von Toxin-behandelten Zellen. Im Vergleich zu unbehandelten Zellen verändert sich die Proteinzusammensetzung wichtiger Cluster, wie z. B. die mitochondrialen oder ribosomalen Proteine und die an der Regulation des Zellzyklus beteiligten Proteine.

Die Proteomanalysen zeigen, dass die Zielzellen eine erhebliche Funktionsänderung zeigen, wenn sie nicht-zytotoxischen Toxin-Konzentrationen ausgesetzt werden.

Sowohl das Proteom von Toxin-behandelten Zellen als auch die Domänen-Funktions-Analysen von Toxinen aus unterschiedlichen *C. difficile*-Stämmen werden im 2013 gegründeten Verbundprojekt „Cdiff: Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile*“ untersucht, das durch das Niedersächsische Vorab gefördert wird.

Die Erforschung der Wirkmechanismen von clostridialen Glucosyltransferasen ist dementsprechend eng mit der Aufklärung der Signaltransduktion von Rho GTPasen verknüpft. Dafür setzen wir die von uns aufgereinigten oder rekombinant hergestellten Toxine als zellbiologische Werkzeuge ein, um Rho GTPasen selektiv zu aktivieren oder zu inaktivieren. Hierdurch erhalten wir Kenntnisse über die Bedeutung der Rho GTPasen bei aktinvermittelten Prozessen, der Zelladhäsion, der Genregulation und der Zellzyklus-Kontrolle.

Neutralisation der Wirkung der *C. difficile*- und *C. sordellii*-Toxine durch Gallensäuren

Im Rahmen dieses Projekts werden Gallensäuren daraufhin untersucht, ob sie die biologischen Wirkungen der *C. difficile*- und *C. sordellii*-Toxine neutralisieren. Diese neutralisierende Wirkung könnte entweder auf einer Hemmung der Toxinaufnahme in die Zielzelle, auf einer Hemmung der Glucosylierung der Rho-/Ras-GTPasen oder auf einer Reaktivierung von Signalwegen unterhalb der glucosylierten Rho-/Ras-GTPasen beruhen. Die amphiphile Gallensäure

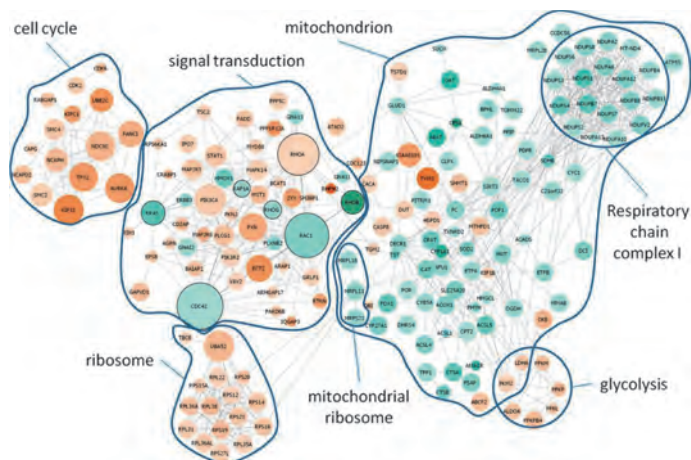


Abb. 2: Proteomanalyse von Caco-2 Zellen nach Vergiftung mit TcdA. Das Proteom zeigt auffällige funktionelle Cluster von Proteinen, die nach 24-stündiger Vergiftung der Zellen in ihrer Abundanz entweder erhöht (grün) oder vermindert (orange) sind.

Tauroursodesoxycholsäure (TUDCA), ein Aktivator der PI3K, ist zugelassen zur Behandlung von Gallensteinen und Leberzirrhose. Wir zeigten, dass TUDCA die PI3K distal von glycosyliertem Ras reaktiviert und so zytotoxische Effekte des *C. sordellii* Letalen Toxins verhindert. Eine Folgestudie zeigte, dass TUDCA eine protektive Phosphorylierung von Rho-GTPasen induziert und so die Glycosylierung von Rho-GTPasen und die zytotoxischen Effekte von *C. difficile* Toxin B verhindert.

■ Projektleitung: Just, Ingo (Prof. Dr. med.), Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: SFB und VW Vorab

Weitere Forschungsprojekte

Pro-inflammatorische Wirkung des Clostridium difficile Toxin A

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Olling, Alexandra (Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 621, Projekt B5

Toxicoproteomics: Veränderung im Proteinmuster von Colonozysten 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

Alternativmethoden zum Tierversuch: Verbundprojekt Funktionelle Multiplex-Detektion von Botulinum Neurotoxinen (FuMiBoNT)

■ Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dorner, Brigitte (Dr. rer. nat.), Robert Koch-Institut, Berlin; Förderung: BMBF

Untersuchung der proteolytischen Stabilität und des transepithelialen Transportes der proteinogenen Toxine Ricin, BoNT und SEB

■ Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Avondet, Marc (Dr. rer. nat.), Labor Spiez, Schweiz; Förderung: Bundesamt für Bevölkerungsschutz

Clostridium botulinum C3-Exoenzym als Axonwachstum-förderndes Agens

■ 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.), Charité Berlin, Haastert, Kirsten (PD Dr. med. vet.), Grothe, Claudia (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Neuroanatomie, 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.); Kooperationspartner: Rottner, Klemens (Prof. Dr. rer. nat.), Schmidt, Gudula (Prof. Dr. rer. nat.), Klos, Andreas (Prof. Dr. med.)

Neutralisation der Wirkung der C. difficile und C. sordellii Toxine durch Gallensäuren

■ Projektleitung: Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Bagramyan K, Kaplan BE, Cheng LW, Strotmeier J, Rummel A, Kalkum M. Substrates and controls for the quantitative detection of active botulinum neurotoxin in protease-containing samples. *Anal Chem* 2013;85(11):5569-5576

Balletta A, Lorenz D, Rummel A, Gerhard R, Bigalke H, Wegner F. Human mast cell line-1 (HMC-1) cells exhibit a membrane capacitance increase when dialysed with high free-Ca(2+) and GTPgammaS containing intracellular solution. *Eur J Pharmacol* 2013;720(1-3):227-236

Bigalke H. Botulinum toxin: application, safety, and limitations. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;364:307-317

Chatterji B, Pich A. MALDI imaging mass spectrometry and analysis of endogenous peptides. *Expert Rev Proteomics* 2013;10(4):381-388

Gerhard R, Frenzel E, Goy S, Olling A. Cellular uptake of Clostridium difficile TcdA and truncated TcdA lacking the receptor binding domain. *J Med Microbiol* 2013;62(9):1414-1422

Höltje M, Schulze S, Strotmeier J, Mahrhold S, Richter K, Binz T, Bigalke H, Ahnert-Hilger G, Rummel A. Exchanging the minimal cell binding fragments of tetanus neurotoxin in botulinum neurotoxin A and B impacts their toxicity at the neuromuscular junction and central neurons. *Toxicon* 2013;75C:108-121

Huelsenbeck SC, Roggenkamp D, May M, Huelsenbeck J, Brakebusch C, Rottner K, Ladwein M, Just I, Fritz G, Schmidt G, Genth H. Expression and cytoprotective activity of the small GTPase RhoB induced by the Escherichia coli cytotoxic necrotizing factor 1. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(8):1767-1775

Lee K, Gu S, Jin L, Le TT, Cheng LW, Strotmeier J, Krueel AM, Yao G, Perry K, Rummel A, Jin R. Structure of a bimodular botulinum neurotoxin complex provides insights into its oral toxicity. *PLoS Pathog* 2013;9(10):e1003690

Mahrhold S, Strotmeier J, Garcia-Rodriguez C, Lou J, Marks JD, Rummel A, Binz T. Identification of the SV2 protein receptor-binding site of botulinum neurotoxin type E. *Biochem J* 2013;453(1):37-47

May M, Wang T, Müller M, Genth H. Difference in F-actin depolymerization induced by toxin B from the Clostridium difficile

strain VPI 10463 and toxin B from the variant Clostridium difficile serotype F strain 1470. *Toxins (Basel)* 2013;5(1):106-119

Pirazzini M, Henke T, Rossetto O, Mahrhold S, Krez N, Rummel A, Montecucco C, Binz T. Neutralisation of specific surface carboxylates speeds up translocation of botulinum neurotoxin type B enzymatic domain. *FEBS Lett* 2013;587(23):3831-3836

Rangrez AY, Bernt A, Poyanmehr R, Harazin V, Boomgaarden I, Kuhn C, Rohrbeck A, Frank D, Frey N. Dysbindin is a potent inducer of RhoA-SRF-mediated cardiomyocyte hypertrophy. *J Cell Biol* 2013;203(4):643-656

Rummel A. Double receptor anchorage of botulinum neurotoxins accounts for their exquisite neurospecificity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;364:61-90

Scherr M, Elder A, Battmer K, Barzan D, Bomken S, Ricke-Hoch M, Schröder A, Venturini L, Blair HJ, Vormoor J, Ottmann O, Ganser A, Pich A, Hilfiker-Kleiner D, Heidenreich O, Eder M. Differential expression of miR-17~92 identifies BCL2 as a therapeutic target in BCR-ABL positive B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014;28(3):554-565

Schweer J, Kulkarni D, Kochut A, Pezoldt J, Pisano F, Pils MC, Genth H, Huehn J, Dersch P. The Cytotoxic Necrotizing Factor of Yersinia pseudotuberculosis (CNFY) Enhances Inflammation and Yop Delivery during Infection by Activation of Rho GTPases. *PLoS Pathog* 2013;9(11):e1003746

Steffen A, Ladwein M, Dimchev GA, Hein A, Schwenkmezger L, Arens S, Ladwein KI, Holleboom JM, Schur F, Small JV, Schwarz J, Gerhard R, Faix J, Stradal TE, Brakebusch C, Rottner K. Rac function is critical for cell migration but not required for spreading and focal adhesion formation. *J Cell Sci* 2013;126(Pt.20):4572-4588

Stevens GB, Silver DA, Zgaga-Griesz A, Bessler WG, Vashist SK, Patel P, Achazi K, Strotmeier J, Worbs S, Dorner MB, Dorner BG, Pauly D, Rummel A, Urban GA, Krueger M. Bioluminescence assay for the highly sensitive detection of botulinum neurotoxin A activity. *Analyst* 2013;138(20):6154-6162

Willjes G, Mahrhold S, Strotmeier J, Eichner T, Rummel A, Binz T. Botulinum neurotoxin G binds synaptotagmin-II in a mode similar

to that of serotype B: tyrosine 1186 and lysine 1191 cause its lower affinity. *Biochemistry* 2013;52(22):3930-3938

Zeiser J, Gerhard R, Just I, Pich A. Substrate Specificity of Clostridial Glucosylating Toxins and Their Function on Colonocytes Analyzed by Proteomics Techniques. *J Proteome Res* 2013;12(4):1604-1618

Buchbeiträge, Monografien

Barth H, Bigalke H, Gerhard R. Bakterielle Toxine (Kap. 42). In: Marquardt H(Hrsg.): *Toxikologie. 3., voll. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 2013. S. 1157-1180 ()

Abstracts

2013 wurden 39 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schröder, Anke (Dr. rer. nat. M.Sc.): Effekte des C3 Exoenzyms aus *Clostridium botulinum* auf das Proteom muriner Hippocampuszellen.

Master

Benski, Anastasia (M.Sc.): Analysis of C3bot exoenzyme-dependent ADP-ribosylation of smal Rho-GTPases by Mass Spectrometry.

Hüls, Corinna (M.Sc. Biomedizin): Intrazelluläre Assoziation funktionaler Domänen von *Clostridium difficile* Toxin A.

Raasch, Sabine (M.Sc. Biomedizin): Hemmung clostridialer glycosylierender Toxine durch tauro- und glucokonjugierte Gallensäuren.

Ulfing, Anneli (M.Sc.): Untersuchung von endogenen Peptiden in Rattenhirnen mittels MALDI Imaging and LC-MS.

Völkening, Lea (M.Sc. Biomedizin): Neutralisierende Wirkung tauro- und glyconjugierter Gallensäuren auf *Clostridium difficile* Toxin B.

Wohlan, Katharina (M.Sc. Biomedizin): Rho-abhängige und unabhängige Wirkung von *Clostridium difficile* Toxin B auf den Zellzyklus.

Bachelor

Bollenbach, Alexander (B.Sc. Biochemie): Identifizierung der aktivitätsmindernden Aminosäuren der Botulinum Neurotoxin Subtypen A4 und A8 (Chemnitz Stamm).

Weigt, David (B.Sc.): Die Wirkung der Zytotoxisch Nekrotisierenden Faktoren aus *Yersinia pseudotuberculosis* und *Escherichia coli* auf die epitheliale Barrierefunktion von kultivierten Nierene epithelzellen.

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.): Gutachter für Anaerobe, Cellular Microbiology, FEBS Letters Future Microbiology, International Journal of Medical Microbiology, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, Journal of Biological Chemistry, PLoS One, Toxins.

Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): stellvertr. wissenschaftliche Leitung des Postgradualstudiengangs "Toxikologie und Umweltschutz" der Universität Leipzig, Gutachter für MRC (UK), Gutachter für diverse internationale Journale.

Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.): Gutachter für Nature Structural & Molecular Biology, Nature Chemical Biology, Cellular and Molecular Life Sciences, Applied and Environmental Microbiology, Molecular Microbiology, Molecular Neurobiology, PLOS Pathogens, PLOS One, FEBS Journal, Biologicals, Molecular Neurobiology, Biochemistry, Toxicon.

Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Leiter der Core-Facility Massenspektrometrie, Vorsitzender des Massenspektrometrie-Forums Hannover, Gutachter für DFG und diverse internationale Journale Editorial Board Disease Markers.

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

■ Keywords: Bildung und Funktion des Immunsystems der Säuger, speziell der Maus. Chemokin/Rezeptor-System; Migration von Immunzellen; Zell/Zell-Interaktion und -kommunikation; Entwicklung und Funktion von T-Zellen und anderen Immunzellen.

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 zu 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 associated 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

microRNA-181 kontrolliert die Bildung von Natürlichen Killer T-Zellen

Die meisten T-Zellen sind Bestandteil des erworbenen Immunsystems. Sie haben eine zentrale Steuerungsfunktion und können selbst auch Effektorfunktionen übernehmen. Neben diesen sogenannten konventionellen T-Zellen existieren weitere T-Zell-Populationen, die ihrer Funktion nach eher dem angeborenen Immunsystem zuzuordnen sind. Das heißt, sie reagieren in der Regel schneller und benötigen keine Aktivierung in lymphatischen Organen, bevor sie in Aktion treten können. Natürliche Killer (NK)T-Zellen sind eine solche T-Zell-Population. NKT-Zellen vereinen Merkmale von Natürlichen Killer (NK)-Zellen und T-Zellen. Sie tragen einen charakteristischen T-Zell-Rezeptor und reifen im Thymus. Reife NKT-Zellen findet man hauptsächlich in der Leber. Sie sind in der Lage, nach Stimulation unmittelbar große Mengen verschiedener Zytokine auszuschütten und bestimmen so den Ablauf der folgenden erworbenen Immunantwort.

Die Reifung von NKT-Zellen im Thymus hängt von der Stärke des Signals ab, das sie über ihren T-Zell-Rezeptor empfangen. Während jedoch konventionelle T-Zellen über ein starkes T-Zell-Rezeptor-Signal als selbstreaktiv und

damit als potenziell gefährlich erkannt und in der Folge eliminiert werden, benötigen NKT-Zellen ein solches starkes Signal zur vollständigen Reifung.

Die Stärke des T-Zell-Rezeptor-Signals kann auf verschiedenen Ebenen molekular reguliert werden. MicroRNAs sind kurze RNA-Moleküle, die in der Lage sind, die Expression Protein codierender Gene auf der Ebene der Translation zu unterdrücken. MicroRNA (miR)-181 ist eine der häufigsten microRNAs im Thymus und es wurde postuliert, dass diese microRNA in der Lage ist, das T-Zell-Rezeptor-Signal zu modulieren. Um diese Hypothese zu testen haben wir ein neues Mausmodell generiert, in dem das Gen für miR-181 deletiert ist. Mit Hilfe dieses Mausstamms ist unsere Arbeitsgruppe in der Lage, die Funktion von miR-181 in vivo direkt zu analysieren. In einem ersten Experiment konnten wir direkt bestätigen, dass die Stärke des T-Zell-Rezeptor-Signals in unreifen T-Zellen direkt vom Vorhandensein von miR-181 abhängt.

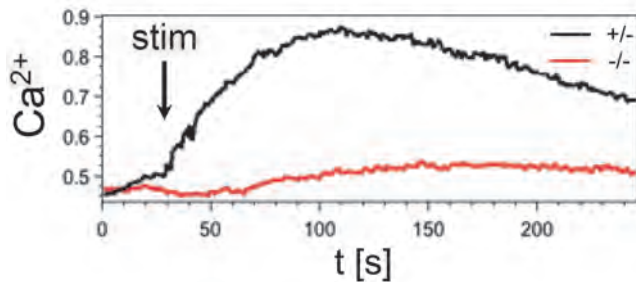


Abb. 1: Verminderte T-Zell-Rezeptor-Signalstärke in Abwesenheit von miR-181. Thymozyten von Wildtyp- und miR-181-Knockout-Mäusen wurden mit Antikörpern gegen CD4 und CD8 sowie mit Calcium-Sensoren angefärbt. Anschließend wurden die Zellen mit Antikörpern gegen CD3 stimuliert und durchflusszytometrisch analysiert. Schwarz: Wildtyp; rot miR-181-Knockout.

Eine detaillierte Analyse der T-Zell-Entwicklung im Thymus ergab, dass das Fehlen von miR-181 keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Entwicklung konventioneller T-Zellen hat. Hingegen war die Reifung von NKT-Zellen nahezu vollkommen abhängig von der Expression von miR-181. Sowohl im Thymus als auch in peripheren lymphatischen Organen und der Leber war die Anzahl von NKT-Zellen in miR-181-defizienten Mäusen stark reduziert.

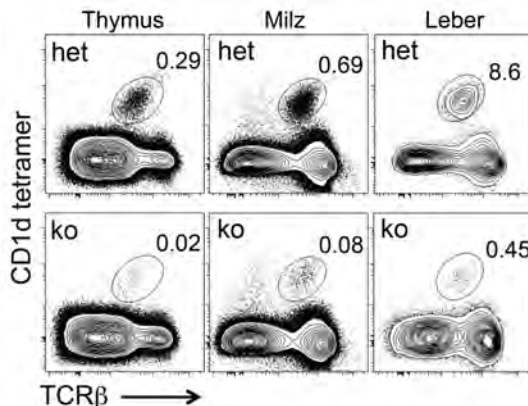


Abb. 2: Abhängigkeit der NKT-Zell-Reifung von miR-181. Lymphozyten aus Thymus, Milz und Leber aus Wildtyp- und miR-181-Knockout-Mäusen wurden mit Antikörpern gegen den T-Zell-Rezeptor und mit alphaGalCer-beladenen CD1d-Tetrameren angefärbt. Obere Reihe: Kontrolle; untere Reihe: Knockout.

Schließlich konnten wir zeigen, dass der Reifungsdefekt von NKT-Zellen in Abwesenheit von miR-181 direkt durch das schwache T-Zell-Rezeptor-Signal ausgelöst wurde. Wir konnten einerseits nachweisen, dass der Defekt in einem Entwicklungsstadium auftrat, in dem ein starkes Signal erforderlich ist. Zudem konnte die Reifung der NKT-Zellen durch eine experimentelle Verstärkung des T-Zell-Rezeptor-Signals wieder hergestellt werden.

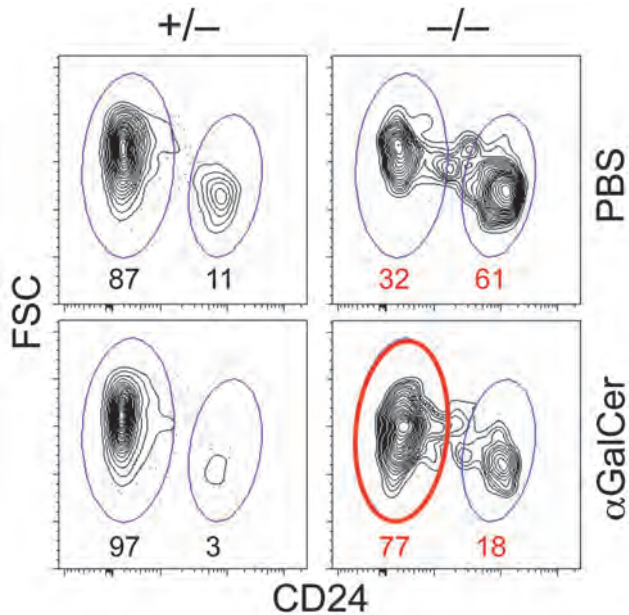


Abb. 3: Wiederherstellung der NKT-Zell-Reifung durch Verstärkung des T-Zell-Rezeptor-Signals. Wildtyp- und miR-181-Knockout-Mäuse wurden mit PBS (Kontrolle) und dem T-Zell-Rezeptor-Agonisten α GalCer behandelt. Anschließend wurden NKT-Zellen mit magnetischen Beads aus dem Thymus angereichert und mit Antikörpern gegen den T-Zell-Rezeptor, CD24 sowie mit alphaGalCer-beladenen CD1d-Tetrameren angefärbt. Die Abnahme der CD24-Expression zeigt die T-Zell-Rezeptor-abhängige Differenzierung an.

Zusammengefasst hat diese Studie ergeben, dass miR-181 die Bildung von NKT-Zellen nahezu vollständig kontrolliert. Die Regulation durch microRNA stellt damit einen neuartigen Mechanismus dar, der es T-Zellen erlaubt, das Signal über einen einzigen Rezeptor, den T-Zell-Rezeptor, so zu integrieren, dass dieses Signal die ausgewogene Differenzierung in funktionell unterschiedliche T-Zell-Populationen erlaubt. Auf diese Weise wird eine Balance in der T-Zell-Entwicklung hergestellt, die es dem Immunsystem erlaubt, effizient auf eine Vielzahl von Krankheitserregern zu reagieren, ohne den eigenen Körper massiv zu schädigen. (Weitere Details in Zietara et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 110:7407-7412. 2013).

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat); Förderung: DFG Emmy-Noether-Programm, Exzellenzcluster „REBIRTH“, SFB738

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von homeostatischen Chemokinrezeptoren für die mukosale Immunität der Lunge.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 587-B3

Die 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

Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 738-B5

Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort und Immunmodulation.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Messerle, Martin (Prof. Dr.); Förderung: SFB 900-B1

Migrations- und Interaktionsverhalten plasmazytoider dendritischer Zellen.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: HBRS

Die Bedeutung von Stromazellen für die Lymphknoten-Homöostase bei normalen und inflammatorischen Bedingungen.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: HBRS

Die Bedeutung follikulärer Helferzellen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Autoimmunerkrankungen.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: KFO 250-TP5

Dynamics and function of regulatory macrophages.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Lymph node homing of immune cells via afferent lymphatics - mechanisms and immune response.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: ERC der Europäischen Union

Funktionelle Bedeutung von CD155 und ihm verwandter Rezeptoren in immunologischen Prozessen.

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Chambers, Benedict (Dr.), Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden, Shibuya, Akira (Prof. Dr.), University of Tsukuba, Japan; Förderung: DFG, HBRS

Modulation von Graft-versus-Host - und Graft-versus-Leukemia - Effekt durch miR-181a in Spender T-Zellen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Eder Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Hämatologie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung einer Graft-versus-Host Erkrankung durch Beeinflussung der Spender T-Zell Wanderung.

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Optimierung der Spezifität und Funktion regulatorischer T-Zellen zur Verhinderung der Graft-versus-Host Erkrankung.

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.), Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung

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

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

Lymphatics as targets.

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sirpa Jalkanen (Prof. Dr.), Universität Turku, Finnland, Mingzhao Zhu (Prof. Dr.), Beijing, China; Förderung: DFG

Reciprocal interactions between the intestinal microbiota and immunoglobulin A.

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: DFG Priority Programme SPP 1656

Restriktion und Effizienz früher T-Zellvorläufer – Grundlagen für verbesserte T-Zell-Rekonstitution nach Knochenmarkstransplantation.

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Naumann, Ronald (Prof. Dr.), Transgenic Core Facility, Max-Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Weiss, Siegfried (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig; Gossler, Achim (Prof. Dr.), Institut für Molekularbiologie, MHH; Förderung: DFG Emmy-Noether Programm, Exzellenzcluster REBIRTH

microRNA-Transkriptionsfaktor-Netzwerke in der T-Zellrekonstitution nach Knochenmarkstransplantation.

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Naumann, Ronald (Prof. Dr.), Transgenic Core Facility, Max-Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Bohne, Jens (Dr. rer. nat.) Institut für Virologie, MHH; Geffers, Roland (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig; Förderung: SFB 738-A7, HBRS

Mapping the early thymic progenitor niche.

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), Institut für Experimentelle Hämatologie, MHH, Geffers, Roland (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

Modulation of antigen processing and presentation by microRNAs.

■ Projektleitung: Zietara, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weiss, Siegfried (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig; Förderung: HiLF, MHH

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. rer. nat.); Förderung: SFB 621-A14

Untersuchung der Bedeutung enthesialer gamma-delta T-Zellen für den Interleukin-23 - Interleukin-17 vermittelten Gewebsumbau in der Spondyloarthropathie.

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Die Bedeutung des gamma-delta T-Zell-Rezeptors für die Selektion und für die periphere Diversität von gamma-delta T-Zellen.

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Neuroimmune Interaktion beim Asthma bronchiale.

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Förderung: SFB 587-B4

Lungenfunktionsmessungen.

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Förderung: SFB 587-Z2

Characterization of mast cell anatomy and function in primate airways - interaction with the nervous system.

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaup, Franz-Joseph (Prof. Dr.), DPZ, Göttingen; Förderung: DFG Priority Programme SPP 1394

Originalpublikationen

Cording S, Wahl B, Kulkarni D, Chopra H, Pezoldt J, Buettner M, Dummer A, Hadis U, Heimesaat M, Bereswill S, Falk C, Bode U, Hamann A, Fleissner D, Huehn J, Pabst O. The intestinal micro-environment imprints stromal cells to promote efficient Treg induction in gut-draining lymph nodes. *Mucosal Immunol* 2014;7(2):359-368

Dutow P, Fehlhaber B, Bode J, Laudeley R, Rheinheimer C, Glage S, Wetsel RA, Pabst O, Klos A. The Complement C3a Receptor is Critical in Defense against *Chlamydia psittaci* in Mouse Lung Infection and Required for Antibody and Optimal T cell Response. *J Infect Dis* 2013;DOI: 10.1093/infdis/jit640

Dutow P, Lingner S, Laudeley R, Glage S, Hoymann HG, Dittrich AM, Fehlhaber B, Müller M, Braun A, Klos A. Severity of allergic airway disease to house dust mite allergen is not increased after clinical recovery of lung infection with *Chlamydia pneumoniae* in mice. *Infect Immun* 2013;81(9):3366-3374

Föhse L, Reinhardt A, Oberdörfer L, Schmitz S, Förster R, Malissen B, Prinz I. Differential postselection proliferation dynamics of alpha-beta T cells, Foxp3+ regulatory T cells, and invariant NKT cells monitored by genetic pulse labeling. *J Immunol* 2013;191(5):2384-2392

Georgiev H, Danisch S, Chambers BJ, Shibuya A, Förster R, Bernhardt G. To the Editor:TIGIT versus CD226: Hegemony or coexistence? *Eur J Immunol* 2014;44(1):307-308

Hammerich L, Bangen JM, Govaere O, Zimmermann HW, Gassler N, Huss S, Liedtke C, Prinz I, Lira SA, Luedde T, Roskams T, Trautwein C, Heymann F, Tacke F. Chemokine receptor CCR6-dependent accumulation of gammadelta T cells in injured liver restricts hepatic inflammation and fibrosis. *Hepatology* 2014;59(2):630-642

Huang YJ, Haist V, Baumgärtner W, Föhse L, Prinz I, Suerbaum S, Floess S, Huehn J. Induced and thymus-derived Foxp3 regulatory T cells share a common niche. *Eur J Immunol* 2014;44(2):460-468

Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, Müller M, Izykowski N, Hong J, Hong K, Kim SH, Dorsch M, Mahadeva R, Laenger F, Kreipe H, Braun A, Shahaf G, Lewis EC, Welte T, Dinarello CA, Janciauskiene S. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha-1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(37):15007-15012

Neuhaus V, Schwarz K, Klee A, Seehase S, Förster C, Pfennig O, Jonigk D, Fieguth HG, Koch W, Warnecke G, Yusibov V, Sewald K, Braun A. Functional testing of an inhalable nanoparticle based influenza vaccine using a human precision cut lung slice technique. *PLoS One* 2013;8(8):e71728

Paranjpe M, Neuhaus V, Finke JH, Richter C, Gothsch T, Kwade A, Büttgenbach S, Braun A, Müller-Goymann CC. In vitro and ex vivo toxicological testing of sildenafil-loaded solid lipid nanoparticles. *Inhal Toxicol* 2013;25(9):536-543

Prinz I, Thamm K, Port M, Weissinger EM, Stadler M, Gabaev I, Jacobs R, Ganser A, Koenecke C. Donor Vdelta1+ gammadelta T cells expand after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and show reactivity against CMV-infected cells but not against

progressing B-CLL. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(1):14-3619-2-14

Roy B, Agarwal S, Brennecke AM, Krey M, Pabst O, Düber S, Weiss S. B-1-cell subpopulations contribute differently to gut immunity. *Eur J Immunol* 2013;43(8):2023-2032

Saran S, Tran DD, Klebba-Färber S, Moran-Losada P, Wiehlmann L, Koch A, Chopra H, Pabst O, Hoffmann A, Klopffleisch R, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex, contributes to processing of a subset of wingless/integrated (Wnt) target mRNAs and integrity of the gut epithelial barrier. *BMC Cell Biol* 2013;14(1):51

Schulz O, Ugur M, Friedrichsen M, Radulovic K, Niess JH, Jalkanen S, Krueger A, Pabst O. Hypertrophy of infected Peyer's patches arises from global, interferon-receptor, and CD69-independent shutdown of lymphocyte egress. *Mucosal Immunol* 2013;DOI: 10.1038/mi.2013.105

Seidel V, Hoffmann R, Braun A, Seehase S, Knauf S, Kaup FJ, Bleyer M. Distribution and morphology of Clara cells in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Med Primatol* 2013;42(2):79-88

Stahl FR, Heller K, Halle S, Keyser KA, Busche A, Marquardt A, Wagner K, Boelter J, Bischoff Y, Kremmer E, Arens R, Messerle M, Förster R. Nodular inflammatory foci are sites of T cell priming and control of murine cytomegalovirus infection in the neonatal lung. *PLoS Pathog* 2013;9(12):e1003828

Stephan M, Suhling H, Schade J, Wittlake M, Tasic T, Klemann C, Pabst R, Jurawitz MC, Raber KA, Hoymann HG, Braun A, Glaab T, Hoffmann T, Schmiedl A, von Hörsten S. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in an animal model of experimental asthma: a matter of dose, route, and time. *Physiol Rep* 2013;1(5):e00095

Van Laethem F, Tikhonova AN, Pobezinsky LA, Tai X, Kimura MY, Le Saout C, Guinter TI, Adams A, Sharrow SO, Bernhardt G, Feigenbaum L, Singer A. Lck availability during thymic selection determines the recognition specificity of the T cell repertoire. *Cell* 2013;154(6):1326-1341

Zietara N, Lyszkiewicz M, Puchalka J, Pei G, Gutierrez MG, Lienenklaus S, Hobeika E, Reth M, Martins dos Santos VA, Krueger A, Weiss S. Immunoglobulins drive terminal maturation of splenic dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(6):2282-2287

Zietara N, Lyszkiewicz M, Witzlau K, Naumann R, Hurwitz R, Langemeier J, Bohne J, Sandrock I, Ballmaier M, Weiss S, Prinz I, Krueger A. Critical role for miR-181a/b-1 in agonist selection of invariant natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(18):7407-7412

Übersichtsarbeiten

Förster R, Moschovakis GL. Orchestrating the organizers: lymphotoxin-beta receptor conducts fibroblastic reticular cell maturation. *Immunity* 2013;38(5):851-853

Förster R, Sozzani S. Emerging aspects of leukocyte migration. *Eur J Immunol* 2013;43(6):1404-1406

Pabst O. Trafficking of regulatory T cells in the intestinal immune system. *Int Immunol* 2013;25(3):139-143

Pabst O, Bernhardt G. On the road to tolerance-generation and migration of gut regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2013;43(6):1422-1425

Prinz I, Silva-Santos B, Pennington DJ. Functional development of gammadelta T cells. *Eur J Immunol* 2013;43(8):1988-1994

Zietara N, Lyszkiewicz M, Krueger A, Weiss S. B-cell modulation of dendritic-cell function: Signals from the far side. *Eur J Immunol* 2014;44(1):23-32

Abstracts

2013 wurden 50 Abstracts publiziert.

Promotionen

Danisch, Simon (Dr. rer. nat. M.Sc.): The function of CD155 and its ligands CD226 and TIGIT/WUCAM in the immune system.

Föhse, Lisa (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): TCR repertoire and homeostasis of Foxp3+ regulatory T cells.

Lee, Chun-Wei (PhD M.Sc. Virology): Functional analyses of Foxp3+ regulatory T cells and microRNA-181a in experimental graft-versus-host disease.

Lindner, Cornelia (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Dynamics of the intestinal IgA response: revisiting IgA responses by next generation sequencing.

Pommerenke, Jens (Dr. rer. nat.): Molecular signatures of T-lineage commitment.

Schaffartzik, Lena Maria (Dr. med.): Die Funktion der Darm-drainierenden mesenterialen Lymphknoten für die Immunität gegen den Mauseitschenwurm *Trichuris muris*.

Stahl, Felix Rolf (PhD Dr. med.): Mucosal MCMV infection of neonates: pathogenicity and antiviral immunity.

Bachelor

Platen, Alina (B.Sc. Biologie): Charakterisierung follikulärer T-Zellen aus der Maus mittels Real-Time PCR.

Waldherr, Sophie (B.Sc. Biologie): Zellularität der Peyerschen Platten: mikrobielle Kontrolle des Ein- und Austritts von Lymphozyten.

Wissenschaftspreise

Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.): Sir Hans Krebs Preis der Gesellschaft der Freunde Der MHH für das Thema „Development of interleukin-17-producing gammadelta T cells is restricted to a functional embryonic wave“.

Braun, Asolina (Dr. rer. nat.): Arnold Spiegel Promotionspreis der Gesellschaft zur Förderung der biomedizinischen Forschung für das Thema „Homing to lymph nodes via afferent lymphatics.“

Föhse, Lisa (Dr. rer. nat.): HBRS-Preis für die beste HBRS-Promotionsarbeit, Thema: „TCR repertoire and Homeostasis of Foxp3+ Regulatory T cells.“

Föhse, Lisa (Dr. rer. nat.): Preis für beste Präsentation/Poster auf der Tagung der DGfI.

Lindner, Cornelia (Dr. rer. nat.): Wilhelm-Hirte PhD-Preis.

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); Mitglied im Editorial Bord der Zeitschrift Mucosal Immunology, Gutachter für die DFG, Broad Medical Research Program, Agence Nationale de la Recherche (ANR); Gutachter für die Zeitschriften Nature, Science, Nature Immunology, Immunity, Mucosal Immunology, Journal of Experimental Medicine und andere.

Könecke, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der European Group of Blood and Marrow Transplantation, der European Society of Medical Oncology und der European Haematology Association; Gutachter für die Zeitschriften Haematologica, European Journal of Immunology, European Journal of Haematology, Annals of Hematology, Annals of Transplantation, Bone Marrow Transplantation.

Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.): Gutachter für die DFG, die Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal, die Agence Nationale de Recherche (ANR), Frankreich und die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW); Gutachter für diverse Zeitschriften.

Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.): Mitglied der DGfI; Gutachter für die DFG, der Research Funding Competition of the Chilean National Fund for Scientific and Technological Development (FONDECYT, Chile), der Cancer Research UK (CRUK, United Kingdom), der Wallon Virtuel de Recherche d'Excellence dans les Domaines des Sciences de la Vie (WELBIO, Belgium) und des Institut National du Cancer (INC, France); Gutachter für die Zeitschriften BioDrugs, Blood, Cellular Immunology, Clinical Cancer Research, European Journal of Immunology, Immunobiology, Immunogenetics, Immunology and Cell Biology, Journal of Clinical Immunology, Journal of Cystic Fibrosis, Journal of Immunology, PLoS-ONE, EMBO Journal, Trends in Immunology.

Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.): Gutachter für die Zeitschrift Nature Immunology und andere.

Braun, Armin (Prof. Dr.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL); Gutachter für die DFG und Boehringer-Ingelheim; Gutachter für die Zeitschriften American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Journal of Allergy and Clinical Immunology und andere.

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

- Keywords: Signalübertragung/Genregulation, Molekulare Diagnostik, Referenzsysteme/Drugmonitoring, Toleranz, Monozyten/Makrophagen, NF-kappaB, C/EBP β , Lymphozytenbiologie, Lungenentzündung, Virale Infektion, Allergie, Mastzellen, Membrane Trafficking, Aktin-Zytoskelett

Forschungsprofil

Die wissenschaftliche Tätigkeit unseres Instituts ist auf folgende Schwerpunkte ausgerichtet:

1. Untersuchung von Mechanismen der Signalübertragung/Genregulation

Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung an der Schnittstelle zur Genregulation. Von besonderem Interesse ist dabei die Funktion des monozytären Zelltyps bei entzündlich-immunologischen und malignen Prozessen. Dabei wurde der Schwerpunkt auf zwei zentrale transkriptionelle Systeme gesetzt, nämlich NF-kappaB und C/EBP. Aufgrund der weitgefächerten Bedeutung dieser Transkriptionsfaktoren bzw. assoziierter Signalkaskaden wird von uns die pathophysiologische Relevanz bei unterschiedlichen Krankheitsprozessen untersucht, bei denen die monozytäre Zelle entweder immunologisch oder im Sinne des Tumorgeschehens beteiligt ist.

2. Molekulare Diagnostik

In diesen Projekten sollen molekulare Ansätze für verschiedene diagnostische Verfahren erarbeitet werden, z.B. Analyse der Pharmakogenetik bzw. Identifizierung diagnostischer und/oder prognostischer Marker bei verschiedenen Krankheitsbildern (Immunsuppression, Schlaganfall, chronische Entzündung).

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 weiterer Referenzverfahren für 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

TNF ist als „Masterzytokin“ der Immunabwehr 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 (Huber et al., Cell Mol Life Sci, 2014). Beim Auftreten einer Sepsis, die beispielsweise durch eine Hyperinflammation 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 bei einem von Immunparalyse geprägtem Verlauf einer Sepsis 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 Vorexperimenten konnte gezeigt werden, dass eine Präinkubationsphase von 48 h und TNF-Präinkubationsdosen von 40 bzw. 400 U/ml die optimalen experimentellen Bedingungen darstellen. 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 die hohe (400 U/ml) als auch die 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 für IL-8 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 (Günther et al., J Immunol, 2014). 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- κ B- 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 6 verschiedene Gengruppen möglich: 1.) proinflammatorische Gene, 2.) Gene, die die Zellmigration, 3.) das Wachstum oder die Differenzierung, 4.) die Signalübertragung, 5.) den Metabolismus oder 6.) Transportprozesse beeinflussen.

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 durch eine Restimulation induzierbar ist. Diese Form der Toleranz wird als „Induktionstoleranz“ bezeichnet. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden 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 Induktionstoleranz. Die Ergebnisse, die auf Microarray-Analysen basierten, wurden zusätzlich mithilfe der Real-Time quantitative RT-PCR in primären Monozyten und der prämonozytären Zell-Linie THP-1 sowie auf Proteinebene verifiziert.

Einfluss der TNF-Toleranz auf die NF- κ B/AP-1-abhängige Transkription

Ein Mechanismus, der der TNF-Toleranz zugrunde liegt, betrifft im Besonderen die NF- κ B-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 I κ B α und der Freisetzung von p50/p65 kommt. Dieses Heterodimer transloziert in den Kern und stimuliert die Expression von Zielgenen. Im Gegensatz hierzu konnten wir in toleranten Zellen zeigen, dass die Proteolyse von I κ B α bei hohen TNF-Konzentrationen vollständig und bei niedrigen Konzentrationen zumindest noch teilweise beeinträchtigt ist. 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- κ B-abhängigen Genexpression zu fungieren. Auf Proteinebene konnte eine dosisabhängige Erhöhung der p50-Konzentration im Zellkern nach Langzeit-Präinkubation mit TNF beobachtet werden. Die Translokation von p50 sowie p65 nach Restimulation war - ebenfalls dosisabhängig - vermindert. Durch Gel-Shift-Experimente in toleranten Zellen wurde ebenfalls eine erhöhte Bindung von p50-enthaltenden Proteinkomplexen an NF- κ B-Bindesequenzen nachgewiesen. Zudem wird eine Phosphorylierung von p65 unterbunden, was in einer Blockade der durch NF- κ B regulierten Genexpression resultiert.

Zusätzlich zum NF- κ B-Signalweg war auch ein Einfluss der TNF-Toleranz auf MAPK-Kinase (MAPK) Signalwege zu beobachten. In toleranten Zellen liegt eine vollständige Inhibition der p38- sowie der JNK-Phosphorylierung vor, wohingegen die MAPK ERK nicht betroffen zu sein scheint. Dies resultiert in einer verminderten Phosphorylierung von AP-1-Untereinheiten wie c-Jun.

Die TNF-Toleranz wirkt entscheidend auf das Kinase-Phosphatase-Gleichgewicht

Aufgrund der Vielzahl veränderter Phosphorylierungen wurde neben den Kinaseeffekten auch der Einfluss von Phosphatasen bei der TNF-Toleranz untersucht. Aus den Array-Daten konnte eine veränderte Expression von regulatorischen sowie katalytischen Proteinphosphatase 1 (PP1-) Untereinheiten abgeleitet werden. Inhibitorexperimente belegen eine Rolle der PP1 bei der TNF-Toleranz, wenn diese mit hohen Dosen TNF (400 U/ml) induziert wird. Dies verdeutlicht die globale Natur des Phänomens und zeigt, dass differenzielle Mechanismen die Qualität dosisabhängiger Toleranzausprägungen begründen.

Die TNF-Toleranz wird durch GSK3 und A20 moduliert

Es ist bereits bekannt, dass eine TNF-Kreuztoleranz zu Endotoxin-Exposition besteht. Wir konnten zudem zeigen, dass bei niedrigen TNF-Präinkubationsdosen dosisabhängig eine komplette Aufhebung des TNF-Toleranz-Phänomens mit einem GSK3-inhibitor möglich ist. Dieses Phänomen konnte jedoch nicht bei hohen Präinkubations-Dosen gefunden werden. Weiterhin konnte sowohl für niedrige als auch hohe Präinkubationsdosen A20 als ein wichtiges, toleranzvermittelndes Signalmolekül identifiziert werden.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es zwei verschiedene Formen der TNF-Toleranz gibt: die absolute Toleranz und die Induktionstoleranz (Günther et al., J Immunol, 2014). Im Zustand der TNF-Toleranz wird spezifisch die NF- κ B/AP-1-abhängige Transkription inhibiert. Dies erfolgt sowohl durch eine Erhöhung der (inhibitorisch wirkenden) p50-Konzentration, eine Inhibition der p65-Phosphorylierung und ein Ausbleiben der I κ B α -Proteolyse. Überdies konnte eine Modulation der p38- und JNK-MAPK-Signalwege gezeigt werden, die zu einer Deaktivierung der AP-1-Untereinheiten führt. Weiterhin sind die GSK3, A20 und Phosphatasen an der Ausbildung der TNF-Toleranz je nach Präinkubations-Dosis mit unterschiedlichen Anteilen beteiligt.

Funktionelle Aspekte der TNF-Toleranz

Die Auswirkungen der absoluten TNF-Toleranz betrifft vor allem proinflammatorisch wirkende Gene, wohingegen bei der Induktionstoleranz 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 Immunreaktion 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.), Vogt, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DFG (SFB 566), DGKL

Weitere Forschungsprojekte

Einfluss von C/EBP β auf die monozytäre Differenzierung

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Huber, René (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

Genexpressionsanalyse in Monozyten zur Identifizierung diagnostischer Marker bei Immunsuppression (Sepsis)

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Vogt, Nico (Dr. rer. nat.)

Charakterisierung des LMTP-Signalprinzips in myelomonozytären Zellen am Beispiel von C/EBP β

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rehli, Michael (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Regensburg; 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, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Park-Simon, Tjong-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.); Kooperationspartner: Keine; Förderung: DGKL

Untersuchungen zur regulatorischen Funktion des anti-apoptotischen Proteins Toso (Faim3) bei der Aktivierung von T- und B-Lymphozyten.

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Untersuchung der regulatorischen Funktion des lysosomalen Regulators LYST in Immunzellen

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Untersuchung der Rolle der Membrantransportregulatoren LYST und RIN3 bei der Regulation der Mastzellfunktion bei allergischen Reaktionen

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.), Föger, Niko (Dr. rer. nat.); Förderung: Leibniz Forschungszentrum Borstel (FZB)

Das therapeutische Potential Toso-blockierender Antikörper für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Untersuchungen zur Funktion Aktin-regulatorischer Proteine bei Mastzell-vermittelten allergischen Reaktionen

■ Projektleitung: Föger, Niko (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Originalpublikationen

Breitbart A, Scharf GM, Duncker D, Widera C, Gottlieb J, Vogel A, Schmidt S, Brandes G, Heuft HG, Lichtinghagen R, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J, Heineke J. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One* 2013;8(11):e80454

Bryniarski K, Ptak W, Jayakumar A, Pullmann K, Caplan MJ, Chairoungdua A, Lu J, Adams B, Sikora E, Nazimek K, Marquez S, Kleinstein SH, Sangwung P, Iwakiri Y, Delgado E, Redegeld F, Blokhuys BR, Wojcikowski J, Daniel AW, Groot Kormelink T, Askenase PW. Antigen-specific, antibody-coated, exosome-like nanovesicles deliver suppressor T-cell microRNA-150 to effector T cells to inhibit contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):170-181.e9

Clajus C, Kühn-Velten WN, Schmidt JJ, Lorenzen JM, Pietsch D, Beutel G, Kielstein JT. Cotrimoxazole plasma levels, dialyzer clearance and total removal by extended dialysis in a patient with acute kidney injury: risk of under-dosing using current dosing recommendations. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:19-6511-14-19

Frantzi M, Metzger J, Banks RE, Husi H, Klein J, Dakna M, Mullen W, Cartledge JJ, Schanstra JP, Brand K, Kuczyk MA, Mischak H, Vlahou A, Theodorescu D, Merseburger AS. Discovery and validation of urinary biomarkers for detection of renal cell carcinoma. *J Proteomics* 2013;98C:44-58

Haeckel R, Wosniok W, Klauke R. Comparison of ordinary linear regression, orthogonal regression, standardized principal component analysis, Deming and Passing-Bablok approach for method validation in laboratory medicine. *Laboratoriumsmedizin* 2013;37(3):147-163

Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, Tsikas D, Jordan J, Lichtinghagen R, von Kaisenberg CS, Struman I, Bovy N, Sliwa K, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108(4):366-013-0366-9. Epub 2013 Jun 28

Huber D, Witt L, Sümpelmann R, Heinze L, Müller T, Lichtinghagen R, Osthaus WA. Comparison of bicarbonate-buffered fluid and isotonic saline solution as Cell Saver washing fluids for packed red

blood cells. *Paediatr Anaesth* 2013;23(11):1021-1026

Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score: Normal Values, Influence Factors and Proposed Cut-Off Values. *J Hepatol* 2013;59(2):236-242

Lichtinghagen R, Senkpiel-Jörns D, Brand K, Janzen N. Beurteilung des Einflusses verlängerter Stauzeiten auf nicht-normalisierte versus normalisierte klinisch-chemische Messgrößen. *Laboratoriumsmedizin* 2013;37(3):131-137

Nickel NP, Lichtinghagen R, Golpon H, Olsson KM, Brand K, Welte T, Hoepfer MM. Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2013;14(1):130

Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, Bethmann K, Korf-Klingebiel M, Kempf T, Lichtinghagen R, Katus HA, Giannitsis E, Wollert KC. Incremental Prognostic Value of Biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Score and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 2013;59(10):1497-1505

Worthmann H, Martens-Lobenhoffer J, Joumaah M, Li N, Lichtinghagen R, Hecker H, Kielstein JT, Ehrenreich H, Bode-Boger SM, Weissenborn K. Asymmetric Dimethylarginine in Response to Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator and Erythropoietin in Acute Stroke. *Stroke* 2013;44(8):2128-2133

Übersichtsarbeiten

Huber R, Pietsch D, Günther J, Welz B, Vogt N, Brand K. Regulation of monocyte differentiation by specific signaling modules and associated transcription factor networks. *Cell Mol Life Sci* 2014;71(1):63-92

Kessler A, Siekmann L, Weykamp C, Geilenkeuser WJ, Dreazen O, Middle J, Schumann G. External Quality Assessment Scheme for reference laboratories - review of 8 years' experience. *Clin Chem Lab Med* 2013;1-10

Abstracts

2013 wurden 4 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rababah, Munir (Dr. med.): Untersuchung zur Präanalytik bei der Bestimmung von Matrix-Metalloproteinase-9 im Blut von Schlaganfallpatienten und gesunden Kontrollpersonen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Wissenschaftlicher Sekretär der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL); Gutachter für folgende Institutionen: DFG, DGKL, div. Hochschulen; Gutachter für folgende Zeitschriften: PLOS One; Neoplasia.

Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Mitglied des Committee for Traceability in Laboratory Medicine (C-TLM); Gutachter für folgende Zeitschriften: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Clinical Biochemistry.

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); Mitglied im Editorial Board folgender Zeitschriften: Disease Markers (Hindawi Publishing Corporation); Gutachter für folgende Zeitschriften: Hepatology; Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Journal of Laboratory Medicine; Clinica Chimica Acta; Pathology Research and Practice.

Huber, René (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Zeitschriften: Rheumatology; International Journal of Ophthalmology; British Journal of Haematology; Cell and Developmental Biology.

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

■ Keywords: Mikrobiologie, Krankenhaushygiene, Pathogenese, Genomik, Infektionsimmunologie, Mikrobiom, Infektion

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. Am Institut bestehen zurzeit sieben wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen und in bestehende Forschungsverbände der MHH eingebunden sind. Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Suerbaum ist die genetische Variabilität von *Helicobacter pylori* sowie die molekulare Pathogenese der *Helicobacter hepaticus*-Infektion. 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 in Mausmodellen für Pneumonie und Asthma 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. Ein besonderer Schwerpunkt stellt die Verbesserung der Händehygiene Compliance dar. 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

Das komplexe Methyloam des Magenbakteriums *Helicobacter pylori*

Das Gram-negative Bakterium *Helicobacter pylori* kolonisiert die Magenschleimhaut bei mehr als der Hälfte der Weltbevölkerung und kann in 10-15% der Fälle schwerwiegende Erkrankungen wie peptische Ulzera, atrophische Gastritis, Magenkrebs und Magenlymphome auslösen. *H. pylori* ist bekannt für seine außergewöhnlich hohe genetische Variabilität. Verantwortlich dafür ist neben einer hohen Mutationsrate auch die Fähigkeit zur Aufnahme und Integration von fremder DNA durch homologe Rekombination bei Kolonisation des Magens mit verschiedenen *H. pylori*-Stämmen. In vorangegangenen Studien haben wir gezeigt, dass dabei a) im Vergleich zu anderen Bakterien kurze DNA-Fragmente in das *H. pylori*-Genom integriert werden, b) die Importe nicht gleichmäßig über das Chromosom verteilt sind, sondern viel-

fach in Gruppen auftreten und c) das eine Familie paraloger Gene, die für Helicobacter-Außenmembranproteine (Hops) kodiert, besonders häufig von Importen betroffen ist. Die diesen Besonderheiten zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang jedoch nicht vollständig aufgeklärt. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass Restriktions-Modifikations-Systeme (R-M Systeme) die Häufigkeit der Rekombination und die Länge der integrierten DNA-Fragmente begrenzen.

R-M Systeme gelten als primitive Immunsysteme von Bakterien, da sie zwischen eigener und fremder DNA unterscheiden können und fremde DNA degradieren. Diese Differenzierung beruht auf dem Methylierungsmuster der DNA. Die eigene DNA wird durch Methyltransferasen (MTasen) an spezifischen Sequenzmotiven methyliert, wodurch sie vor dem Abbau durch Restriktions-Endonukleasen geschützt wird. Fremde DNA, die kein oder ein anderes Methylierungsmuster trägt, wird dagegen degradiert.

H. pylori besitzt eine außergewöhnlich hohe Zahl an R-M Systemen, von denen jedoch nicht alle aktiv sind. Zudem weisen verschiedene Stämme ein unterschiedliches Repertoire an R-M Systemen auf. Bisher gibt es keine eindeutige Antwort auf die Frage, warum das Bakterium trotz seines kleinen Genoms so viele Systeme besitzt und welchen Einfluss die Vielfalt der R-M Systeme auf die genetische Variabilität von *H. pylori* ausübt. Eine Voraussetzung für die Beantwortung dieser offenen Fragen ist die genaue Kenntnis über die Aktivität und Spezifität der verschiedenen Systeme. Mit der Entwicklung einer neuen Hochdurchsatz-Sequenzierertechnologie, der sogenannten „Single Molecule, Real-Time (SMRT)“ Technologie, ist es nun möglich, gleichzeitig die DNA-Sequenz eines Organismus und dessen komplettes Methylierungsmuster zu bestimmen.

Methylomanalyse von zwei *H. pylori* Stämmen

Mit Hilfe der SMRT-Sequenzierung haben wir erstmals die Gesamtheit der DNA-Methylierung, das sogenannte Methylom, von zwei *H. pylori*-Stämmen (26695, J99-R3) charakterisiert (Krebs J, Morgan RD, Bunk B, Spröer C, Luong K, Parusel R, Anton BP, König C, Josenhans C, Overmann J, Roberts RJ, Korch J, Suerbaum S. The complex methylome of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nucl Acids Res. 2013. doi: 10.1093/nar/gkt1201). Dies erfolgte in einer engen Kooperation mit dem Leibniz-Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH in Braunschweig und den Entwicklern der SMRT Technologie, der Firma Pacific Biosciences (Kalifornien, USA). Wir konnten zeigen, dass beide Genome von *H. pylori* eine sehr hohe Anzahl an Methylierungen aufweisen (etwa jede 60. Base ist methyliert) und dass die Anzahl an methylierten Sequenzmotiven die bisherigen Ergebnisse über die Anzahl an aktiven R-M Systemen in den beiden Stämmen deutlich übertrifft. Für 26695 und J99-R3 wurden 17 bzw. 22 methylierte Motive bestimmt, von denen lediglich sieben in beiden Stämmen detektiert wurden (Abbildung 1). Die restlichen Sequenzen waren Stamm-spezifisch, womit wir die bereits bekannte Diversität der R-M Systeme in dieser

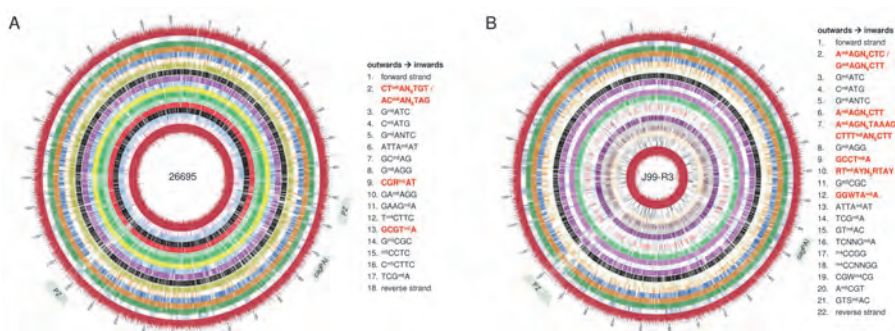


Abb. 1: Darstellung der Verteilung methylierter Basen in den Genomen der *H. pylori* Stämme 26695 und J99-R3 mittels Circos Plots. Der innere und äußere Kreis zeigt jeweils die Methylierungen auf jedem der beiden DNA-Stränge und die Kreise dazwischen stellen die Position der Methylierungen für jedes Sequenzmotiv dar. Neue Sequenzmotive sind rot hervorgehoben. Aus: Krebs et al., Nucl. Acids Res. 2013

Spezies auf Gesamtgenom-Ebene eindeutig bestätigen konnten.

Identifikation neuer MTase Aktivitäten

Die Identifikation aller bekannten Sequenzmotive für die beiden Stämme unterstreicht deutlich die Zuverlässigkeit der neuen Methode. Zusätzlich dazu haben wir drei neue methylierte Sequenzmuster für 26695 und sechs für J99-R3 entdeckt. Um die für diese neuen Methylierungsmuster verantwortlichen MTasen zu identifizieren, inaktivierten wir eine Reihe von bisher uncharakterisierten möglichen MTase-Genen in 26695 und J99-R3 und verglichen das Methylom der Mutanten mit denen der beiden Wildtyp-Stämme, um die Auswirkung der Knock-outs auf das Methylom zu testen. Zusätzlich analysierten wir viele Kandidaten in *E. coli* durch Überexpression und bestimmten ihre Aktivität und die von ihnen erkannten Sequenzmotive durch anschließende SMRT-Sequenzierung der *E. coli* DNA. In diese Analysen haben wir auch Gene eingeschlossen, die durch Längenvariationen in Mononukleotid-Repeat Regionen inaktiviert wurden (Frameshift-Mutationen). Um herauszufinden, ob diese Gene bei Abwesenheit der Mutation für aktive Enzyme kodieren, haben wir die Frameshift-Mutationen durch Korrektur der Länge der Repeats repariert und anschließend der Enzymaktivität dieser Kandidaten überprüft. Die Durchführung der Überexpressionen und Frameshift-Korrekturen erfolgte in Kooperation mit dem wissenschaftlichen Leiter von New England Biolabs (Massachusetts, USA), Sir Richard J. Roberts (Nobelpreis für Physiologie oder Medizin, 1993) und wurde vor Ort durch einen Forschungsaufenthalt von Juliane Krebes, Doktorandin von Prof. Suerbaum und Erstautorin der Studie, bearbeitet. Mit einer Ausnahme konnten wir durch die Kombination dieser Ansätze alle neuen Sequenzmotive bisher uncharakterisierten MTasen zuordnen. Überraschenderweise war es uns außerdem möglich, auf der Grundlage von nur zwei Methylomen vollkommen neue Mechanismen von R-M Systemen zu beschreiben.

Neue Eigenschaften von R-M Systemen in *H. pylori*

Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Entdeckung eines neuartigen Spezifitätswechsels von MTasen. Die Gene der homologen Typ IIG MTasen HP1353 (26695) und JHP1272 (J99-R3) weisen jeweils zwei Mononukleotid-Repeat Regionen auf, deren Längenvariationen zu Frameshift-Mutationen führen. Die Reparatur der ersten Mutation zeigte, dass die Längenvariation in dieser Region einen Schalter darstellt, der die Aktivität des Proteins an- oder ausschaltet; ein Mechanismus zur Genregulation, der unter Bakterien weit verbreitet ist und als Phasenvariation bezeichnet wird. Vollkommen unerwartet dagegen war die Entdeckung, dass die Längenvariationen in der zweiten Region einen Spezifitätswechsel der MTasen verursacht. Wir konnten zeigen, dass die C-terminale Verlängerung der Enzyme durch die Korrektur der zweiten frameshift-Mutation einen Wechsel des Sequenzmotivs von CRTTAA zu CRTCNA für HP1353 bzw. GGWTAA zu GGWCNA für JHP1272 verursacht (Abbildung 2). Dieser simple Mechanismus der Phasenvariation ermöglicht die Bereitstellung von zwei Spezifitäten durch ein einziges Protein und ist ein hervorragendes Beispiel für das Potential von *H. pylori*, mit einer vergleichsweise geringen Zahl an Genen eine hohe phänotypische Variabilität zu erreichen.

Ein weiteres Beispiel für dieses Potential ist die Charakterisierung von zwei Typ I MTasen von J99-R3, die ebenfalls multiple Spezifitäten aufweisen, jedoch über einen anderen Mechanismus. MTasen der Typ I R-M Systeme haben keine eigene DNA-Erkennungsdomäne sondern sind auf die Interaktion mit einem weiteren Protein angewiesen, den sogenannten Spezifitäts- oder S-Proteinen, welche die Erkennung und Bindung an Erkennungssequenzen vermitteln. Bislang galt das Dogma, dass jedes S-Protein nur eine spezifische Sequenz erkennt, die durch Interaktion mit der Partner-MTase methyliert wird. Wir konnten nun zeigen, dass die ungewöhnliche Struktur des S-Proteins JHP1422 dazu führt, dass es an zwei unterschiedliche Sequenzen bindet und deren Methylierung durch die Partner-MTase JHP1423 ermöglicht. Ein ähnliches Phänomen wurde für die Typ I MTase JHP0786 gefunden. Dieses Enzym ist ebenfalls in der Lage, zwei Sequenzen zu methylieren, allerdings durch die Interaktion mit zwei unterschiedlichen S-Proteinen, dem Partner S-Protein JHP0785 und mit einem weiteren S-Protein, das sich in einem anderen Bereich des Genoms befindet und keine eigene Partner-MTase aufweist. Die Interaktion einer weiteren Type I MTase mit einem nicht-benachbarten S-Protein konnten wir auch für den Stamm 26695 nachweisen.

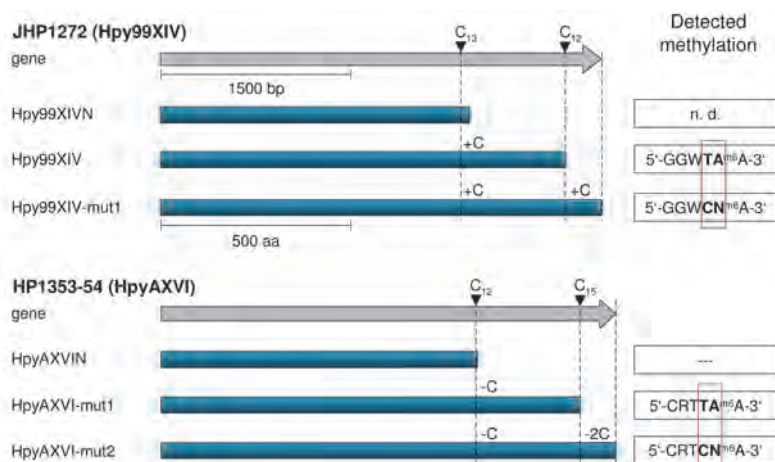


Abb. 2: Darstellung des Spezifitätswechsel-Phänomens homologer Typ IIG R-M Systeme. Die Gensequenzen (graue Pfeile) enthalten Mononukleotid-Repeats (C - Cytosin, Zahl beschreibt die Anzahl der Cs), die frameshift Mutationen verursachen. Die Mutationen wurden durch Anpassung der Länge der Repeats mittels Insertion oder Deletion von Cytosin-Nukleotiden repariert und die Aktivität der MTasen durch SMRT Sequenzierung bestimmt. Aus: Krebs et al., Nucl. Acids Res. 2013

Die Erkenntnisse unserer Studie haben einerseits einen wichtigen Einfluss auf die bioinformatische Vorhersage von Sequenzmotiven neuer MTase-Kandidaten. Zum Anderen offenbart die Flexibilität der R-M Systeme von *H. pylori* einen weiteren Mechanismus zur Erhöhung der genetischen Variabilität dieses beeindruckenden Organismus. Die Methylome dieser beiden Stämme stellen außerdem eine wertvolle Ressource dar, um in nachfolgenden Forschungsprojekten die Rolle von spezifischen MTasen in der Regulierung der Gen-Aktivität des Magenkrebserreger und der Wechselwirkung mit dem Menschen zu untersuchen.

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Roberts, Richard J. (PhD), Morgan, Richard D. (PhD), Anton, Brian P. (PhD), New England Biolabs, Ipswich, MA, USA, Overmann, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), Bunk, Boyke (Dr. rer. nat.), Spröer, Cathrin (Dr. rer. nat.), Leibniz-Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Korlach, Jonas (PhD), Luong, Khai (PhD), König, Christoph (Dr. rer. nat.), Pacific Biosciences, Menlo Park, CA, USA; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A1

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.), Abteilung Exp. Pneumologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A11

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 02.802 Preclinical test station: using in vitro and in vivo models for advancing anti-TB therapy

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Müller, Rolf (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Saarbrücken; Herrmann, Jennifer (Dr. rer. nat.), HZI, Saarbrücken, Stadler, Marc (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig,

Hölscher, Christopher (Prof. Dr. rer. nat.), FZ Borstel, Richter, Elvira (PD Dr. rer. nat.), FZ Borstel; Förderung: BMBF, HZI

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, Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), TWINCORE, Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

The role of central carbon metabolism and cell wall metabolism of *Salmonella typhimurium* and *Mycobacterium tuberculosis* in the pathogens' response against host derived stress

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.), FZ Borstel, Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), TWINCORE, Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Epidemiologie und Pathogenese nichttuberkulöser Mykobakterien bei Patienten mit Cystischer Fibrose

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kliniken der MHH; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V

VerhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion: eine clusterrandomisierte kontrollierte Studie (PSYGIENE) im Rahmen der Ressortforschung "Antibiotika-resistenz, Hygiene und Nosokomiale Infektionen"

■ Projektleitung: Chaberny, Iris (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.), Forschungs- und Lehrinheit Med. Psychologie, MHH, Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Forschungs- und Lehrinheit Med. Psychologie, MHH, Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH, Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

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 Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: HiLF, MHH und Eckesleben Stiftung

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.), Institut für Biochemie, Biotechnologie und Bioinformatik, TU Braunschweig, Tegge, Werner (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Bertram, Ralph (Dr. rer. nat.), Abteilung 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.), Med. Mikrobiologie, und Krankenhaushygiene, MHH, Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), 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, Galan, 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, Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie, MHH, Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH; 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 und Krankenhaushygiene, 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

Intestinal Microbiota - a microbial ecosystem at the edge between immune homeostasis and inflammation, Teilprojekt Host control of the enteric microbiota during the postnatal period

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SPP 1656

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

Between vigilance and tolerance: Innate immune signalling at the intestinal epithelium

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bäckhed, Fredrik (Prof. Dr. rer. nat.), Wallenberg Labor, Universität Göteborg, Schweden, Vandewalle, Alain (MD, PhD.), Université X, Bichat, Paris, Frankreich, Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.), Weiss, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH, Kübler, Joachim (Dr. med.), Kinderchirurgie, MHH, Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Klinik für Päd. Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: DFG NV

Die Rolle von Darmepithelzellen bei der Erregerabwehr und Wirtsempfindlichkeit gegenüber *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Goethe, Ralph (Prof. Dr. med. vet.), Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: BMBF, ZooMAP-Verbundprojekt

Niedersächsisch-israelisches Gemeinschaftsvorhaben: Perturbation of intestinal epithelial homeostasis by enteropathogenic *E. coli*

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (Niedersächsisches Vorab)

Spacial and temporal changes of the intestinal epithelial gene expression and its functional role for mucosal homeostasis

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hensel, Michael (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Osnabrück, Vogel, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Würzburg, Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im Studiengang Infektionsbiologie / HBRS

Postnatal maturation dynamics of the enteric mucosal immune system

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ljunggren, Hans-Gustaf (Prof., M.D., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden, Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Interferon-induced intestinal epithelial signalling under non-challenged conditions and during antimicrobial host defence

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE, Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT), Teilprojekt Streptococcus agalactiae meningitis in newborns

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH, Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med.-vet.), Institut für Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: NMWK über Tierärztliche Hochschule (Niedersächsisches Vorab)

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, Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), TU Braunschweig, Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin, Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), LMU München; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Functional characterization of novel immunomodulatory factors of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie, MHH, Terradot, Laurent (Dr. rer. nat.), University of Lyon, Frankreich; 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: 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.), Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, Univ. Magdeburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

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, Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin, Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), LMU München, Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), TU Braunschweig; 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), MIT, Cambridge, MA, USA, 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

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.801 Identification of novel inhibitors targeting colonization and virulence of gastrointestinal pathogens

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bilitewski, Ursula (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Sasse, Florenz (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Med. Mikrobiologie; Förderung: BMBF, DZIF

Die Rolle von humanen, porcinen und aviären Mustererkennungsrezeptoren in der *Campylobacter*-Infektion

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tedin, Karsten (Dr. rer. nat.), Tierärztliche Fakultät, Freie Universität Berlin, Kaspers, Bernd (Prof. Dr. vet. med.), Tierärztliche Fakultät, LMU München; Förderung: Land Niedersachsen MWK, EWZ-Zoo Graduiertenprogramm

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, Sachse, Konrad (Dr. rer. nat.), Friedrich-Loeffler-Institut (Federal Research Institute for Animal Health, Jena, 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, Hoymann, Heinz-Gerd (Dr. rer. nat.), Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM; 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, Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.), Glage, Silke (Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH, Förderung: BMBF, DLR, Teilprojekt 9

Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für

Immunologie, MHH, Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Defense against Chlamydia: the role of complement and T cell responses AND Overexpression of virulence genes in transformed Chlamydia for functional studies

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie, MHH, Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie, MHH, Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Konsiliarlabor Mukoviszidose

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.) / Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Würstl, Benjamin (Dr. med.) und Tintelnot, Kathrin (Dr. med.), Robert Koch-Institut, Haase, Gerhard (Prof. Dr. med.), Institut für Med. Mikrobiologie, Aachen, Steinmann, Jörg (Dr. med.), Institut für Med. Mikrobiologie, Essen, Schwarz, Carsten (Dr. med.), Christiane Herzog-Zentrum/Mukoviszidose, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Berlin, Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Pädiatrische Pneumologie, MHH, Müller, Carsten (Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie, CF Ambulanz, MHH; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

Konsiliarlabor Mukoviszidose im Rahmen des Netzwerkes Mykosen

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.) / Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); 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: Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH, Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie, MHH, Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt B8

Genom- und Populationsdynamik während der chronischen Helicobacter pylori-Infektion

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Malfertheiner, Peter (Prof. Dr. med.), Universität Magdeburg, Didelot, Xavier (DPhil.), Imperial College, London, Overmann, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), DSMZ, Braunschweig; 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

Intestinal Microbiota - a microbial ecosystem at the edge between immune homeostasis and inflammation, Teilprojekt Mutual interactions between the pathobiont Helicobacter hepaticus and the mouse intestinal microbiota. Ecology, mechanisms and relevance to the induction of IBD

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fox, James G. (Prof. DVM PhD.), MIT, Cambridge, MA, Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH, Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: DFG, SPP 1656

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 und Krankenhaushygiene, 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.), Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, Univ. Magdeburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Multilocus-Sequenztypisierung von *Campylobacter* spp.-Isolaten, Projekt im Netzwerk FBI-Zoo, zweite Förderphase, zur Epidemiologie, Pathogenese und Wirtsspezifität von bakteriellen zoonotischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH, Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: BMBF, DLR

Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile* (CDIFF), TP 12 Genomic adaptations of *C. difficile*

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.)/Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: NMWK über TU Braunschweig (Niedersächsisches Vorab)

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TP 24 Therapeutic vaccination against *H. pylori*

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gerhard, Markus (Prof. Dr. med.), TU München; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung IP 4 Central pathogenomic facility for the molecular detection and identification of emerging and nosocomial pathogens

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Chakraborty, Trinad (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Gießen; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung IP 5 Preclinical mouse challenge platform

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Frick, Julia-Stefanie (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung AD 01.003 Standortkoordination

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.701 CEGIMIR

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stecher, Bärbel (Prof. Dr. rer. nat.), Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians Universität München, Frick, Julia-Stefanie (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.802 Clinical phase I trial for a new vaccine against *Helicobacter pylori*: Batch release and clinical monitoring

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gerhard, Markus (Prof. Dr. med.), TU München; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.803 Microbiota-based biomarkers and interventions against GI infections, WP 1: Multicenter prospective study

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bachmann, Oliver (PD Dr. med.) und Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH, Frick, Julia-Stefanie (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Tübingen, Gerhard, Markus (Prof. Dr. med.), TU München, Cornely, Oliver

A. (Prof. Dr. med.), Innere Medizin, Uniklinik Köln; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.001 TTU Koordination

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 08.801 Impact of reduced cephalosporin and fluoroquinolone use on infection due to third-generation cephalosporin-resistant enterobacteria

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Mukobiom - Culture-independent analysis of bacterial communities for optimized diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH, Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Pädiatrische Pneumologie, MHH, von Müller, Lutz (PD Dr. med.), Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Davenport, Colin (Dr.), Pädiatrische Pneumologie, MHH; Förderung: Mukoviszidose Institut über Universität des Saarlandes

MRSA plus Netzwerk der Region Hannover

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Yilmaz, Mustafa (Dr. med.) und Redlich, Constanze (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 - Abteilung Klinikangelegenheiten, MHH

Azolresistenz von Aspergillus fumigatus bei CF-Patienten

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.); Kooperationspartner: Steinmann, Jörg (Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie Universität Essen, Hamprecht, Axel (Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Köln

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 (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Originalpublikationen

Agarwal V, Kuchipudi A, Fulde M, Riesbeck K, Bergmann S, Blom AM. Streptococcus pneumoniae Endopeptidase O (PepO) Is a Multifunctional Plasminogen- and Fibrinectin-binding Protein, Facilitating Evasion of Innate Immunity and Invasion of Host Cells. *J Biol Chem* 2013;288(10):6849-6863

Albrecht UV, von Jan U, Sedlacek L, Groos S, Suerbaum S, Vonberg RP. Standardized, App-Based Disinfection of iPads in a Clinical and Nonclinical Setting: Comparative Analysis. *J Med Internet Res* 2013;15(8):e176

Bader O, Weig M, Reichard U, Lugert R, Kuhns M, Christner M, Held J, Peter S, Schumacher U, Buchheidt D, Tintelnot K, Gross U, MykoLabNet-D Partners. cyp51A-Based Mechanisms of Aspergillus fumigatus Azole Drug Resistance Present in Clinical Samples from

Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(8):3513-3517

Behrens W, Schweinitzer T, Bal J, Dorsch M, Bleich A, Kops F, Brenneke B, Didelot X, Suerbaum S, Josenhans C. Role of energy sensor TlpD of Helicobacter pylori in gerbil colonization and genome analyses after adaptation in the gerbil. *Infect Immun* 2013;81(10):3534-3551

Bernhardt A, Sedlacek L, Wagner S, Schwarz C, Würstl B, Tintelnot K. Multilocus sequence typing of Scedosporium apiospermum and Pseudallescheria boydii isolates from cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2013;12(6):592-598

Bode-Jänisch S, Schütz S, Schmidt A, Tschernig T, Debertin AS, Fieguth A, Hagemeyer L, Teske J, Suerbaum S, Klintschar M, Bange FC. Serum procalcitonin levels in the postmortem diagnosis of sepsis.

- Forensic Sci Int 2013;226(1-3):266-272
- Brugman MH, Suerth JD, Rothe M, Suerbaum S, Schambach A, Modlich U, Kustikova O, Baum C. Evaluating a Ligation-Mediated PCR and Pyrosequencing Method for the Detection of Clonal Contribution in Polyclonal Retrovirally Transduced Samples. *Hum Gene Ther Methods* 2013;24(2):68-79
- Cunningham-Bussel A, Bange FC, Nathan CF. Nitrite impacts the survival of *Mycobacterium tuberculosis* in response to isoniazid and hydrogen peroxide. *Microbiologyopen* 2013;2(6):901-911
- Czerner CP, Klos A, Seifert R, Neumann D. Histamine induces chemotaxis and phagocytosis in murine bone marrow-derived macrophages and RAW 264.7 macrophage-like cells via histamine H-receptor. *Inflamm Res* 2014;63(3):239-247
- Danzmann L, Gastmeier P, Schwab F, Vonberg RP. Health care workers causing large nosocomial outbreaks: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013;13:98-2334-13-98
- Denkel LA, Rhen M, Bange FC. Biotin sulfoxide reductase contributes to oxidative stress tolerance and virulence in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Microbiology* 2013;159(Pt 7):1447-1458
- Didelot X, Nell S, Yang I, Woltemate S, van der Merwe S, Suerbaum S. Genomic evolution and transmission of *Helicobacter pylori* in two South African families. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(34):13880-13885
- Dutow P, Fehlhaber B, Bode J, Laudeley R, Rheinheimer C, Glage S, Wetsel RA, Pabst O, Klos A. The Complement C3a Receptor is Critical in Defense against *Chlamydia psittaci* in Mouse Lung Infection and Required for Antibody and Optimal T cell Response. *J Infect Dis* 2013;DOI: 10.1093/infdis/jit640
- Dutow P, Lingner S, Laudeley R, Glage S, Hoymann HG, Dittrich AM, Fehlhaber B, Müller M, Braun A, Klos A. Severity of allergic airway disease to house dust mite allergen is not increased after clinical recovery of lung infection with *Chlamydia pneumoniae* in mice. *Infect Immun* 2013;81(9):3366-3374
- Fulde M, Bernardo-Garcia N, Rohde M, Nachtigall N, Frank R, Preisner KT, Klett J, Morreale A, Chhatwal GS, Hermoso JA, Bergmann S. Pneumococcal phosphoglycerate kinase interacts with plasminogen and its tissue activator. *Thromb Haemostasis* 2014;111(3):401-416
- Fulde M, Hornef M. Handle energy resources with care. *Trends Microbiol* 2014;22(1):5-6
- Fulde M, Rohde M, Polok A, Preisner KT, Chhatwal GS, Bergmann S. Cooperative Plasminogen Recruitment to the Surface of *Streptococcus canis* via M Protein and Enolase Enhances Bacterial Survival. *MBio* 2013;4(2):e00629-12
- Ganzenmueller T, Hage E, Yakushko Y, Kluba J, Woltemate S, Schacht V, Schulz TF, Gutzmer R. No human virus sequences detected by next generation sequencing in benign verrucous skin tumors occurring in BRAF inhibitor treated patients. *Exp Dermatol* 2013;22(11):725-729
- Gastmeier P, Vonberg RP. *Klebsiella* spp. in endoscopy-associated infections: we may only be seeing the tip of the iceberg. *Infection* 2014;42(1):15-21
- Glatzer F, Gschwandtner M, Ehling S, Rossbach K, Janik K, Klos A, Baumer W, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R. Histamine induces proliferation in keratinocytes from patients with atopic dermatitis through the histamine 4 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1358-1367
- Graf K, Ott E, Wolny M, Tramp N, Vonberg RP, Haverich A, Chaberny IF. Hand hygiene compliance in transplant and other special patient groups: An observational study. *Am J Infect Control* 2013;41(6):503-508
- Gronbach K, Flade I, Holst O, Lindner B, Ruscheweyh HJ, Wittmann A, Menz S, Schwiertz A, Adam P, Stecher B, Josenhans C, Suerbaum S, Gruber AD, Kulik A, Huson D, Autenrieth IB, Frick JS. Endotoxicity of Lipopolysaccharide as a Determinant of T-cell Mediated Colitis Induction in Mice. *Gastroenterology* 2014;146(3):765-775
- Hartmann Carolin, Müller Carsten, Weißbrodt Hartmut, Suerbaum Sebastian, Tintelnot Kathrin, Stolle Stefan, Hansen Gesine, Sedlacek Ludwig. Successful prevention of scedosporiosis after lung transplantation in a cystic fibrosis patient by combined local and systemic triazole therapy. *Medical Mycology Case Reports* 2013;2:116-118
- Heinbockel L, Sanchez-Gomez S, Martinez de Tejada G, Domming S, Brandenburg J, Kaconis Y, Hornef M, Dupont A, Marwitz S, Goldmann T, Ernst M, Gutschmann T, Schurholz T, Brandenburg K. Preclinical investigations reveal the broad-spectrum neutralizing activity of peptide Pep19-2.5 on bacterial pathogenicity factors. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(3):1480-1487
- Huang YJ, Haist V, Baumgärtner W, Föhse L, Prinz I, Suerbaum S, Floess S, Huehn J. Induced and thymus-derived Foxp3 regulatory T cells share a common niche. *Eur J Immunol* 2014;44(2):460-468
- Jung JY, Madan-Lala R, Georgieva M, Rengarajan J, Sohasky CD, Bange FC, Robinson CM. The Intracellular Environment of Human Macrophages that Produce Nitric Oxide Promotes Growth of *Mycobacteria*. *Infect Immun* 2013;81(9):3198-3209
- Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J, Brodt HR, Widmann T, Herrmann M, Meyer C, Welte T, Kern P, Haars U, Reuter S, Hübner I, Strauss R, Sinha B, Brunkhorst FM, Hellmich M, Fätkenheuer G, Kern WV, Seifert H, preSABATO study group. Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection* 2013;41(5):979-985
- Krebs J, Morgan RD, Bunk B, Spröer C, Luong K, Parusel R, Anton BP, König C, Josenhans C, Overmann J, Roberts RJ, Korfach J, Suerbaum S. The complex methylome of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Res* 2014;42(4):2415-2432
- Negm AA, Poos H, Kruck E, Vonberg RP, Domagk D, Madisch A, Voigtländer T, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO. Microbiologic analysis of peri-pancreatic fluid collected during EUS in patients with pancreatitis: impact on antibiotic therapy. *Gastrointest Endosc* 2013;78(2):303-311

Nell S, Eibach D, Montano V, Maady A, Nkwescheu A, Siri J, Elamin WF, Falush D, Linz B, Achtman M, Moodley Y, Suerbaum S. Recent acquisition of *Helicobacter pylori* by Baka pygmies. *PLoS Genet* 2013;9(9):e1003775

Ott E, Saathoff S, Graf K, Schwab F, Chaberny IF. The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital: an observational study. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(31-32):533-540

Ringshausen FC, Apel RM, Bange FC, de Roux A, Pletz MW, Rademacher J, Suhling H, Wagner D, Welte T. Burden and trends of hospitalisations associated with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections in Germany, 2005-2011. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):231

Rüger K, Hampel A, Billig S, Rücker N, Suerbaum S, Bange FC. Characterization of rough and smooth morphotypes of *Mycobacterium abscessus* isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2014;52(1):244-250

Schuerholz T, Doemming S, Hornef M, Martin L, Simon TP, Heimböckel L, Brandenburg K, Marx G. The anti-inflammatory effect of the synthetic antimicrobial peptide 19-2.5 in a murine sepsis model: a prospective randomized study. *Crit Care* 2013;17(1):R3

Schwerk J, Köster M, Hauser H, Rohde M, Fulde M, Hornef MW, May T. Generation of mouse small intestinal epithelial cell lines that allow the analysis of specific innate immune functions. *PLoS One* 2013;8(8):e72700

Seitz M, Baums CG, Neis C, Benga L, Fulde M, Rohde M, Goethe R, Valentin-Weigand P. Subcytolytic effects of suliyisin on interaction of *Streptococcus suis* with epithelial cells. *Vet Microbiol* 2013;167(3-4):584-591

Siegfried A, Berchtold S, Manncke B, Deuschle E, Reber J, Ott T, Weber M, Kalin U, Hofer MJ, Hatesuer B, Schughart K, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Weber F, Hornef MW, Autenrieth IB, Bohn E. IFIT2 Is an Effector Protein of Type I IFN-Mediated Amplification of Lipopolysaccharide (LPS)-Induced TNF-alpha Secretion and LPS-Induced Endotoxin Shock. *J Immunol* 2013;191(7):3913-3921

von Hahn T, Bange FC, Westhaus S, Rifai K, Attia D, Manns M, Potthoff A, Gebel M. Ultrasound presentation of abdominal tuberculosis in a German tertiary care center. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(2):184-190

Vonberg RP, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, Belmar Campos C, Claussen K, Christner M, Cramer JP, Haller H, Hornef M, Fickenscher H, Fraedrich K, Knobloch JK, Kühbacher T, Manns MP, Nitschke M, Peters G, Pulz M, Rohde H, Roseland RT, Sayk F, Schaumburg F, Schöcklmann HO, Schubert S, Solbach W, Karch H, Suerbaum S. Duration of Fecal Shedding of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 in Patients Infected During the 2011 Outbreak in Germany: A Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1132-1140

Wende E, Laudeley R, Bleich A, Bleich E, Wetsel RA, Glage S, Klos A. The Complement Anaphylatoxin C3a Receptor (C3aR) Contributes to the Inflammatory Response in Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *PLoS One* 2013;8(4):e62257

Yang I, Eibach D, Kops F, Brenneke B, Woltemate S, Schulze J, Bleich A, Gruber AD, Muthupalani S, Fox JG, Josenhans C, Suerbaum S. Intestinal Microbiota Composition of Interleukin-10 Deficient C57BL/6J Mice and Susceptibility to *Helicobacter hepaticus*-Induced Colitis. *PLoS One* 2013;8(8):e70783

Übersichtsarbeiten

Backert S, Hofreuter D. Molecular methods to investigate adhesion, transmigration, invasion and intracellular survival of the foodborne pathogen *Campylobacter jejuni*. *J Microbiol Methods* 2013;95(1):8-23

Fulde M, Steinert M, Bergmann S. Interaction of streptococcal plasminogen binding proteins with the host fibrinolytic system. *Front Cell Infect Microbiol* 2013;3:85

Fulde M, Valentin-Weigand P. Epidemiology and pathogenicity of zoonotic streptococci. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;368:49-81

Josenhans C, Jung K, Rao CV, Wolfe AJ. A Tale of Two Machines: A review of the BLAST meeting, Tucson, AZ, January 20-24, 2013. *Mol Microbiol* 2014;91(1):6-25

Klos A, Wende E, Wareham KJ, Monk PN. International Union of Pharmacology. LXXXVII. Complement peptide C5a, C4a, and C3a receptors. *Pharmacol Rev* 2013;65(1):500-543

Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiol Rev* 2013;37(5):736-761

Buchbeiträge, Monografien

Bange FC, Heim A. Mikrobiologische Untersuchungstechniken. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U[Hrsg.]: Pädiatrische Pneumologie: mit 196 Tabellen; [plus Extras online]. 3., voll. überarb. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2013. S. 269-284

Simon A, Berner R, Sedlacek L, Suerbaum S. Burkholderia-Infektionen. In: DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6., voll. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2013. S. 181-183

Simon A, Sedlacek L, Suerbaum S. *Stenotrophomonas maltophilia*-Infektionen. In: DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6., voll. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2013. S. 507-508

Abstracts

2013 wurden 73 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bapumia, Khairun (Dr. med.): Populationsgenetische Untersuchung von *Helicobacter pylori*-Isolaten: genetische Variabilität durch Rekombination.

Denkel, Luisa Anna (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): Molecular mechanisms of resistance against oxidative stress in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium.

Rouf, Syed Fazle (PhD M.Sc.Biology): *Salmonella* adaptation to environmental alterations: biofilm, cold and oxidative stress.

Rücker, Nadine (Dr. rer. nat. M.Sc.): Acetate formation in *Mycobacterium tuberculosis*: a contribution to fermentative metabolism?

Zhuchenko, Elena (Dr. med.): Nosokomiale Ausbrüche durch multiresistente gramnegative Erreger.

Master

Parusel Raphael (M.Sc.): Genetische Analysen zu Restriktions-Modifikationssystemen von *Helicobacter pylori*.

Wissenschaftspreise

Alefelder, Christof (Dr. med.)/Schwadtko, Laura (Dr. med.): Preis in der Kategorie 4 ("Enterprise") im Wettbewerb für "App-Konzeption Medical Apps 4 You" des Peter L. Reichertz Instituts für Medizinische Informatik (<http://www.medicalapps4you.de>) für den Beitrag "Hygiene-App".

Alefelder, Christof (Dr. med.)/Schwadtko, Laura (Dr. med.): Gesamtpreis im Wettbewerb für "App-Konzeption Medical Apps 4 You" des Peter L. Reichertz Instituts für Medizinische Informatik.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): 1. Platz beim Lehrpreis Medizin für Dozentinnen und Dozenten im akademischen Jahr für das 3. Studienjahr.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): 3. Platz beim AStA-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten im Sommersemester für das 3. Studienjahr.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Preis in der Kategorie 2 ("Self-made") im Wettbewerb für "App-Konzeption Medical Apps 4 You" des Peter L. Reichertz Instituts für Medizinische Informatik (<http://www.medicalapps4you.de>) für den Beitrag "mARble-microbe".

Ziesing, Stefan (Dr. med.): 1. Platz in der Lehrpreisliste für das 5. Studienjahr für die Klinische Pharmakologie.

Auszeichnung

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Wahl zum Mitglied der Academia Europaea.

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; Mitglied der Academia Europaea; Mitglied des Wiss. Beirats des Robert Koch-Instituts; 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); Ringversuchsleiter INSTAND e.V.; Editor der Archives of Microbiology; Editorial Board Mitglied des International Journal of Medical Microbiology; Editorial Board Member Scientific Reports (Nature Publishing Group).

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); Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der HICARE Gesundheitsregion Ostseeküste Aktionsbündnis gegen multiresistente Bakterien; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des „SteariHealth Projekts“ der Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V.; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Hygienetzwerkes Südostniedersachsen; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der „MRSA Netzwerke Niedersachsen“ des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes

Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Journal of Innate Immunity; Editorial Board Mitglied von Microbes and Infection; Editorial Board Mitglied von Mucosal Immunology; Mitglied des Advisory Boards des Zentrums für Chronische Immundefizienz (CCI), Freiburg; Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Gutachter des European Research Council (ERC); Gutachter der Israel Science Foundation, Israel; Gutachter der Meningitis Foundation, Großbritannien; Gutachter des Institut Pasteur, Frankreich; Gutachter der Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; Gutachter des Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Schweiz; Gutachter der Universitäten Berlin (Charité) und Münster.

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; Koordinatorin des Moduls Mikrobiologie II (für Naturwissenschaftler) im Bachelorstudiengang "Biologie" des ZEB Hannover; Koordinatorin des Moduls Medizinische Mikrobiologie (für Naturwissenschaftler) im Masterstudiengang "Biomedizin" der HBRS/MHH.

Klos, Andreas (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von PLoS ONE.

Sedlacek, Ludwig (Dr. med.): Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Associate Editor für BMC Infectious Diseases.

Ziesing, Stefan (Dr. med.): Leiter Ringversuch Bakteriologie INSTAND e.V.; Mitglied der RiliBÄK-Kommission bei der Bundesärztekammer zu den Teilen B3 und D3; Mitglied der Lenkungsgruppe des Nationalen Antibiotika-Sensivitätstest-Komitees (NAK).

Institut für Molekularbiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler

Tel.: 0511/532-4322 • E-Mail: Gossler.Achim@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/218.html

- Keywords: Notch signaling, Delta1, Noto, Ziliogenese, Organogenese, Transkriptionelle Kontrolle, Harnleiter, Lungenentwicklung, Angiogenese, Zebrafisch, Endokardium, Herzmorphogenese, endotheliale Pathophysiologie, BMP, VEGF, CCM, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Ebola, Virologie

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. Als Modellorganismus dient die Maus. Im August diesen Jahres wurde eine weitere Arbeitsgruppe etabliert, die den Zebrafisch als Modellorganismus für Untersuchungen des kardiovaskulären Systems verwendet.

Darüber hinaus ist die Infektion der Leber und anderer epithelialer Gewebe durch humanpathogene Viren Thema einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie besteht.

Forschungsprojekte

Zebrafisch Kardiovaskuläre Entwicklungsgenetik: Kontrolle der kardialen Lateralität durch TGF- β Signale

In einer umfangreichen Studie konnten wir im vergangenen Jahr die Rolle komplexer TGF- β Signale während der Ausbildung des frühen Herzschlauches im Zebrafisch aufklären. Bislang basierten die Modelle zur Ausbildung der kardialen Lateralität während der Herzschlauchbildung auf der Annahme, dass eine Nodal-abhängige Aktivierung der Bone morphogenetic protein (BMP) Signalkaskade im linken Herzfeld erfolgt. Im Gegensatz dazu konnten wir nun eindeutig zeigen, dass Nodal die Effizienz der BMP Signalkaskade im linken Herzfeld tatsächlich verringert. Darüber hinaus konnten wir nachweisen, dass dieser Effekt zum Teil über eine Nodal-abhängige Modifikation der extrazellulären Matrix im linken Herzfeld bewirkt wird. Schließlich konnten wir den Mechanismus aufklären, über den die BMP Signalkaskade die kardiale Lateralität reguliert.

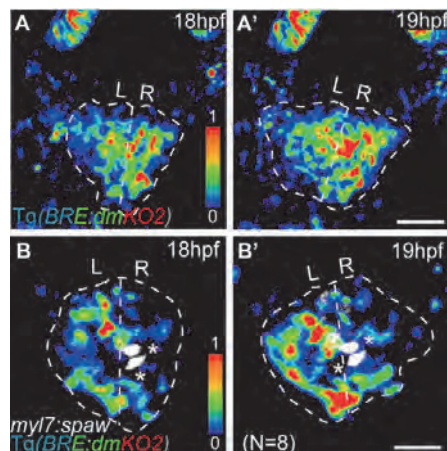


Abb. 1: Effekt von Nodal auf die L/R asymmetrische BMP Aktivität im Herzen. (A, A') Ausbildung der asymmetrischen BMP Signale im Herzen (umrandet mit weißer gepunkteter Linie). Die transgene Reporterlinie Tg(BRE-AAVmlp:dmKO2)mw40 markiert mittels Expression von destabilisiertem Kusabira-Orange 2 (dmKO2) Smad-1/5/8-vermittelte Aktivität. (B, B') Die Expression von spaw im rechten Herzfeld bewirkt eine Umkehrung der BMP Aktivität und von kardialer Lateralität (Stern, GFP in weiß). Signalintensitäten werden durch die Farbskala dargestellt.

Unser interdisziplinärer Ansatz umfasste detaillierte Transkriptomanalysen kombiniert mit funktionalen Studien, hochauflösende in vivo Zeitrafferaufnahmen und mathematische Modellierungen der kardialen Herzschlauchbildung. Durch vergleichende Transkriptomanalysen wurden wichtige Effektoren der BMP Signalkaskade identifiziert, darunter Faktoren der Zelladhäsion, Polarität und epithelialen Entwicklung. Zusammengefasst deuten alle diese Faktoren auf eine Rolle der BMP Signalkaskade in der Zelladhäsion kardialer Vorläuferzellen hin. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass geringe links-rechts Unterschiede in der BMP Aktivität innerhalb des Herzfeldes bi-phasische Zustände kontrollieren: kardiale Vorläuferzellen im rechten Herzfeld sind etwas adhärenter und Zellen auf der linken Seite weisen hingegen einen etwas motileren Charakter auf. Somit kann die kardiale links-rechts Asymmetrie dadurch erklärt werden, dass Nodal eine anti-motogene BMP Aktivität im Herzfeld moduliert. In klonalen Misexpressionsstudien, in welchen die BMP Aktivität innerhalb des rechten Herzfeldes in einzelnen Zellen reduziert wurde, kam es zu einer Inversion der kardialen Lateralität. Eine Abschwächung der BMP Aktivität auf der linken Herzseite hingegen führte zu einer Verstärkung der linksseitig gerichteten Bewegung des Herzfeldes. Eine Implikation dieser klonalen Studien liegt darin, dass Veränderungen individueller Zellmotilitätsraten die Bewegungsrichtung des gesamten zusammenhängenden Gewebeverbandes beeinflussen. Diese Beobachtungen wurden durch in silico Modellierungen bestätigt, welche nahelegen dass links-rechts Unterschiede in Zellmotilitätsraten ausreichend sind, um eine robuste und gerichtete Bewegung des gesamten Herzgewebes zu steuern. Basierend auf diesen Ergebnissen schlagen wir nun vor, dass Aspekte der kardialen Lateralität mechanistisch durch einen zufälligen Zellmotilitätsgradienten erklärt werden können.

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schaefer, Liliana (Prof. Dr. rer. med.), Goethe Universität Frankfurt; Förderung: DFG, Heisenberg-Programm

Weitere Forschungsprojekte

Analyse der Morphogenese des Endokardiums im Zebrafisch

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Aufklärung der pathophysiologischen Prozesse in zerebralen kavernen Malformationen

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Albiges-Rizo, Corinne (Dr. rer. nat.), Institut Albert Bonniot, Grenoble, Tournier-Lasserre, Elisabeth (Prof. Dr. rer. med.), Universität Paris Diderot, Paris; Förderung: DFG

Funktion eines neuen zentrosomalen Proteins

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH, Grundausrüstung

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, MHH; 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-Exzellenzcluster 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

Funktion der intrazellulären Domäne des Notch-Liganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Grundausrüstung, LOM, REBIRTH

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; Förderung: Grundausrüstung, LOM, REBIRTH

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.); 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, MHH; Förderung: DFG

Analyse von Signalwegen in der Differenzierung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, MHH, 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, Taketo, Mark (Prof. Dr.), University of Kyoto, Fasano, Laurent (Dr.), Université de Marseille; Förderung: DFG

Analyse des Tbx18 Gens in der Entwicklung des Herzens der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam, Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, MHH; Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH

Mobilisierung und Differenzierung epikardialer Zellen in Entwicklung, Homöostase und Regeneration

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG

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 (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH

Biochemische Charakterisierung der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx18 und Tbx20

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH

Analyse der Funktion von Tbx2 in der Entwicklung der Mauslunge

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam, Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, MHH; Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH

Musterung und Differenzierung des periotischen Mesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Taketo, Mark (Prof. Dr.), University of Kyoto; Förderung: DFG

Analyse von Tbx2 in der Entwicklung der Gliedmaßen in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam, Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, MHH; Förderung: LOM

Analyse von Tbx3 in der Entwicklung der Neurohypophyse in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam, Epstein, Doug (Prof. Dr.), University of Pennsylvania, Philadelphia; Förderung: LOM

Inhibition des Zelleintritts des Hepatitis C Virus durch oxidiertes low density Lipoprotein

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.), Philipps-Universität Marburg; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

Inhibition of filoviral cell entry by the anti-arrhythmic drug amiodaron

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, Stephan (Prof. Dr.), Philipps-Universität Marburg; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

Modulation of the HCV replication cycle by the acute phase response at the time of liver transplantation

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Falk, Christine S. (Prof. Dr. rer. nat.), IFB-Tx, MHH; Förderung: TUI Stiftung

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

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

Enhancement of rabies virus entry by amiodarone

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), MD Programm

Inhibition of hepatitis D virus cell entry by biliary acids

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr. med.), von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Sarrazin, Christoph (Prof. Dr. med.), Uni Frankfurt a.M.; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

Oxidized LDL as a novel predictor of treatment response in chronic hepatitis C

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Sarrazin, Christoph (Prof. Dr. med.), Uni Frankfurt a.M.; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), LOM

Use of tight junction components by epitheliotropic viruses

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Zender, Lars (Prof. Dr. med.), Uni Tübingen, Hooper, Jay (Ph.D.), USARIID, Fort Detrick, USA

Modulation of HCV cell entry and the course of chronic hepatitis C by genetic variants in SR-BI

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.), Päd. Pneumologie, MHH

Originalpublikationen

Bohnenpoll T, Bettenhausen E, Weiss AC, Foik AB, Trowe MO, Blank P, Airik R, Kispert A. Tbx18 expression demarcates multipotent precursor populations in the developing urogenital system but is exclusively required within the ureteric mesenchymal lineage to suppress a renal stromal fate. *Dev Biol* 2013;380(1):25-36

Catanese MT, Loureiro J, Jones CT, Dorner M, von Hahn T, Rice CM. Different requirements for scavenger receptor class B type I in hepatitis C virus cell-free versus cell-to-cell transmission. *J Virol* 2013;87(15):8282-8293

Deest M, Westhaus S, Steinmann E, Manns MP, von Hahn T, Ciesek S. Impact of single nucleotide polymorphisms in the essential HCV entry factor CD81 on HCV infectivity and neutralization. *Antiviral Res* 2014;101(1):37-44

Farin HF, Lüdtk TH, Schmidt MK, Placzko S, Schuster-Gossler K, Petry M, Christoffels VM, Kispert A. Tbx2 terminates shh/fgf signaling in the developing mouse limb bud by direct repression of gremlin1. *PLoS Genet* 2013;9(4):e1003467

Gierer S, Bertram S, Kaup F, Wrensch F, Heurich A, Krämer-Kühl A, Welsch K, Winkler M, Meyer B, Drosten C, Dittmer U, von Hahn T, Simmons G, Hofmann H, Pöhlmann S. The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol* 2013;87(10):5502-5511

Greulich F, Kispert A. Epicardial Lineages. *J Dev Biol* 2013;1(1):32-46

Lüdtk TH, Farin HF, Rudat C, Schuster-Gossler K, Petry M, Barnett P, Christoffels VM, Kispert A. Tbx2 controls lung growth by direct repression of the cell cycle inhibitor genes Cdkn1a and Cdkn1b. *PLoS Genet* 2013;9(1):e1003189

Martin E, Caubit X, Airik R, Vola C, Fatmi A, Kispert A, Fasano L. TSHZ3 and SOX9 regulate the timing of smooth muscle cell differentiation in the ureter by reducing myocardin activity. *PLoS One* 2013;8(5):e63721

Mommersteeg MT, Andrews WD, Ypsilanti AR, Zelina P, Yeh ML, Norden J, Kispert A, Chedotal A, Christoffels VM, Parnavelas JG. Slit-roundabout signaling regulates the development of the cardiac systemic venous return and pericardium. *Circ Res* 2013;112(3):465-475

Otten C, Abdelilah-Seyfried S. Laser-inflicted injury of zebrafish embryonic skeletal muscle. *J Vis Exp* 2013;(71):e4351. doi(71):e4351

Redeker C, Schuster-Gossler K, Kremmer E, Gossler A. Normal Development in Mice Over-Expressing the Intracellular Domain of DLL1 Argues against Reverse Signaling by DLL1 In Vivo. *PLoS One* 2013;8(10):e79050

Rudat C, Norden J, Taketo MM, Kispert A. Epicardial function of canonical Wnt-, Hedgehog-, Fgfr1/2-, and Pdgfra-signalling. *Cardiovasc Res* 2013;100(3):411-421

Schaale K, Brandenburg J, Kispert A, Leitges M, Ehlers S, Reiling N. Wnt6 is expressed in granulomatous lesions of Mycobacterium tuberculosis-infected mice and is involved in macrophage differentiation and proliferation. *J Immunol* 2013;191(10):5182-5195

Seidl S, Braun U, Roos N, Li S, Lüdtk TH, Kispert A, Leitges M. Phenotypical analysis of atypical PKCs in vivo function display a compensatory system at mouse embryonic day 7.5. *PLoS One* 2013;8(5):e62756

Tay HG, Schulze SK, Compagnon J, Foley FC, Heisenberg CP, Yost HJ, Abdelilah-Seyfried S, Amack JD. Lethal giant larvae 2 regulates development of the ciliated organ Kupffer's vesicle. *Development* 2013;140(7):1550-1559

Trowe MO, Zhao L, Weiss AC, Christoffels V, Epstein DJ, Kispert A. Inhibition of Sox2-dependent activation of Shh in the ventral diencephalon by Tbx3 is required for formation of the neurohypophysis. *Development* 2013;140(11):2299-2309

Veerkamp J, Rudolph F, Cseresnyes Z, Priller F, Otten C, Renz M, Schaefer L, Abdelilah-Seyfried S. Unilateral dampening of Bmp activity by nodal generates cardiac left-right asymmetry. *Dev Cell* 2013;24(6):660-667

Wang Q, Lu J, Zhang S, Wang S, Wang W, Wang B, Wang F, Chen Q, Duan E, Leitges M, Kispert A, Wang H. Wnt6 is essential for stromal cell proliferation during decidualization in mice. *Biol Reprod* 2013;88(1):5

Wiewfer M, Cibrian Uhalte E, Posor Y, Otten C, Branz K, Schütz I, Mössinger J, Schu P, Abdelilah-Seyfried S, Krauss M, Hauke V. PI4K2beta/AP-1-based TGN-endosomal sorting regulates Wnt signaling. *Curr Biol* 2013;23(21):2185-2190

Zender S, Nickeleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell* 2013;23(6):784-795

Übersichtsarbeiten

Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(8):595-610

Abstracts

2013 wurden 12 Abstracts publiziert.

Habilitationen

von Hahn, Thomas (PD Dr. med.): Zelleintrittsmechanismen des Hepatitis C Virus.

Promotionen

Braune, Eike-Benjamin (Dr. rer. nat.): Charakterisierung der Phosphorylierung des Notch-Liganden Delta-like 1 der Maus.

Greulich, Franziska (Dr. rer. nat. Dipl. Biochem.): Molecular function of the T-box gene Tbx18 in murine heart development.

Mai, Michaela (Dr. rer. nat. Dipl. Agr. biol.): Identification and initial functional characterisation of D19Ert652e: a gene encoding a WD40 domain containing protein with unknown function.

Rudat, Carsten (Dr. rer. nat.): Mobilization and differentiation of epicardial cells in murine development.

Bachelor

Feraric, Sarah (B.Sc. Biologie): Funktionelle Analyse von EphA4 und EphA7 in der murinen Nephrogenese.

Kaiser, Marina (B.Sc. Biologie): Funktionelle Analyse der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung des murinen Innenohrs.

Wojahn, Irina (B.Sc. Biologie): Phänotypische Charakterisierung der Innenohrentwicklung bei Tbx2 und Tbx3 mutanten Mäusen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die Zeitschriften Development, PLoS One.

Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter DFG, Deutsche Herzstiftung, verschiedene Promotionen, Habilitationen, Berufungen; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften Developmental Biology, Developmental Dynamics, European Journal of Medical Genetics, Journal of Developmental Biology, Nature Communications, Pediatric Nephrology; Editor für Development, Genes and Evolution.

Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter DFG, German Israeli Foundation, Thyssen Foundation, verschiedene Promotionen, Diplomarbeiten, Berufungen; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften Development, Developmental Biology, Developmental Cell, Current Biology, PLoS One.

von Hahn, Thomas (PD Dr. med.): Programmkomitee der German Association for the Study of the Liver (GASL); Gutachter für die Zeitschriften Antiviral Research, Clinical Practice, Current Hepatitis Reports, International Journal of Cancer, Journal of Virology, PLoS Pathogens, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Viruses.

Institut für Transfusionsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk

Tel.: 0511/532-6700 • E-Mail: blasczyk.rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de

■ Keywords: Organtransplantation Stammzelltransplantation Adoptive Zelltherapie Regenerative Zelltherapie Regulation der Zellseneszenz Regulation der MHC-Expression

Forschungsprofil

Das Institut für Transfusionsmedizin befasst sich mit transplantationsimmunologischen und zelltherapeutischen Fragestellungen im Zusammenhang mit hämatopoetischen 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 hämatopoetischen 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 Zellyse verhindert werden. 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 zuzuordnen 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 neben röntgenkristallographischen Untersuchung von Proteinkristallen immunologischer Schlüsselproteine insbesondere Proteine für die Kontrolle von Proliferation und Seneszenz identifiziert sowie

deren Interaktionen untereinander und mit definierten Substanzen charakterisiert 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, Lymphozytensubpopulationen, 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

Control of cell proliferation by members of the ANP32 family of proteins

The molecular processes that control the proliferation of cells are important in both the treatment of aberrant proliferation (tumorigenesis) as well as in regenerative medicine where it is essential to understand how we can overcome proliferation control mechanisms without malignant transformation. Our laboratory has been studying the functions of a protein family termed the Acidic Nuclear Phosphoprotein 32KDa family of proteins (ANP32) which appear to play many diverse roles in cells including apoptosis, necroptosis, transcriptional regulation, mRNA export and cell cycle control. The ANP32 family of proteins all contain a similar basic structure comprising an N-terminal Leucine Rich Repeat (LRR), a central region and a C-terminal Acidic tail region.

Two of these family members ANP32A (pp32) and ANP32C (pp32r1), despite high sequence identity, demonstrate opposing functions acting as a tumor suppressor and oncogene respectively. Our recent work has focused upon understanding a mutation in the tumorigenic ANP32C (pp32r1) protein Y140>H that occurs close to the central region and leads to a hyperproliferative phenotype when mutant protein is overexpressed in cells with a p53 wild type background.

Proteomic analysis by Isotope Coupled Protein Labelling (ICPL) mass spectrometry and western blotting showed upregulation of the DNA damage response protein Chromodomain Helicase DNA Binding protein 4 (CHD4), a known positive regulator of the G1>S phase of the cell cycle that influences the acetylation state of p53. This cell phenotype could be reversed through shRNA mediated silencing of CHD4 in these cells, confirming CHD4 as the predominant effector in pp32r1 mediated hyperproliferation.

We have also investigated these cell lines using the chemotherapeutic agent FTY720. The ANP32C (pp32r1) overexpressing cell lines show enhanced resistance to FTY720 mediated apoptosis. The mechanism of this resistance is currently under further investigation.

The restricted expression of ANP32C (pp32r1) to poorly differentiated tumors and hematopoietic stem cells highlights a specific yet unidentified role for ANP32C. We hope that our future work characterizing newly identified partner proteins will help to further unravel the cellular functions of ANP32C in both normal and transformed cell types.

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.); Kooperationspartner: keine

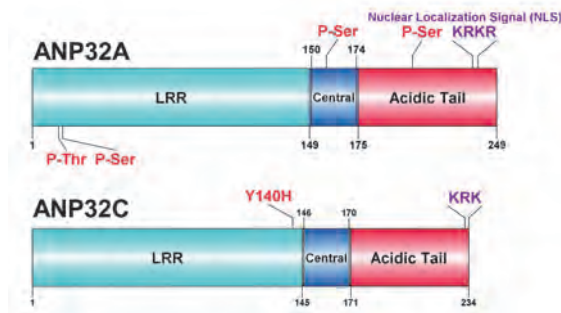


Abb. 1: Domain structure and features of the ANP32 family proteins ANP32A (pp32) and ANP32C (pp32r1). Crystal structure of the ANP32A LRR domain (Huyton & Wollberger 2007), secondary structure is depicted with helices coloured red, β -strands coloured blue and coil regions coloured yellow

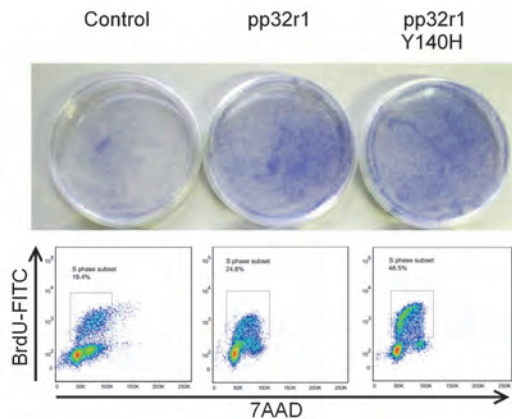


Abb. 2: The p53wt kidney cancer cell lines ACHN were lentivirally transduced with ANP32C (pp32r1) and the Y140H mutant. Colony growth assays and BrdU incorporation were used to demonstrate the highly proliferative phenotype and increased cycling of cells between the G1 and S phases of the cell cycle.

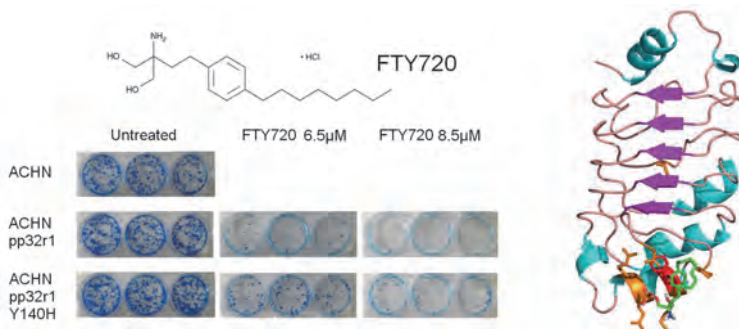


Abb. 3: Chemical structure of the sphingosine analogue FTY720 and its effects on colony formation assays using ACHN cells overexpressing ANP32C (pp32r1) and the pp32r1Y140H mutant protein. FTY720 was shown by pull-down experiments to bind to recombinant ANP32A (pp32) and ANP32C (pp32r1) proteins, molecular docking studies predict a binding site for FTY720 (green) surrounding a conserved phenylalanine (red) on the LRR domain of ANP32 proteins

Weitere Forschungsprojekte

Identification of antiviral T cells by high-throughput screening

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat); Förderung: Stiftung Immuntherapie

Identification of adenoviral-specific T cell epitopes and generation of antiviral T cells for adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells for patients with relapsed or refractory EBV-associated post-transplant malignancies

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat); Kooperationspartner: Maecker-Kohlhoff, Britta (PD Dr.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Lentivirus-induced dendritic cell vaccine co-expressing GM-CSF/ IFN- α / pp65 against cytomegalovirus in post-transplant patients

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat); Kooperationspartner: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Feuchtinger, Tobias; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Establishment of reversible pMHC Histamers complexed with new identified adenoviral epitopes to improve diagnostic and therapeutic options in adoptive T-cell therapy

■ Projektleitung: Tischer, Sabine (Dr. rer. nat); Förderung: HiLF, MHH

MHC-haplotype prediction for stem cell donor selection

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat), Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.); 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 (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Improving the engraftment of cellular therapeutics

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Effect of Sema5A in the regulation of immune responses and in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy); HiLF, MHH

Modulation of immunosurveillance by Semaphorin 3A

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Role of miRNA in cornea scarring

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Silencing MHC expression to prevent rejection after keratoplasty: evaluation in a mouse model

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat); Förderung: DFG (Einzelförderung)

Generation of hematopoietic progenitor cells and blood cell types from immunotolerant induced pluripotent stem cells (iPS) of the marmoset monkey

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat), Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.)

Genetische Modifikation und Langzeitlagerung von plazentalen mesenchymalen Stammzellen für klinische Anwendungen

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat); Förderung: BMBF

Granulocyte colony-stimulating factor receptor (G-CSFR) isoform 4 signaling.

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat), Strepzynski-Bachmann, Anna (Dr. rer. nat); Förderung: Jose-Carreras Stiftung

Evolution of transcription factor NANOG in the common marmoset monkey

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat)

Untersuchung des MHC Klasse I des Neuweltaffen *Callithrix jacchus* als präklinisches Transplantationsmodell

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat); Förderung: Stiftung Transfusionsmedizin

Influence of HLA class I polymorphism for the susceptibility to viral inhibitors

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Biochemical and structural analysis of HLA-B*44/*35 subtypic alloresponses

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Kinetics of HCMV immune evasions and their impact on viral-specific immune cell repertoire

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Dysregulation of innate immune responses during viral infection

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Immune response to anti-cancer therapy

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.), Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat); Förderung: Roggenbuck-Stiftung zur Förderung der Krebsforschung

Structure and function of CD7:SECTM1 complex: protein crystallography and screening compounds with potential usage as anti-leukemia therapeutics

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.); Förderung: Roggenbuck-Stiftung zur Förderung der Krebsforschung

Structure and function of pp32: retinoblastoma complex protein crystallography and screening compounds with potential usage as anti-cancer therapeutics

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

The role of SECTM1 in granulocyte differentiation

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

The role of pp32r1 in cellular proliferation and senescence

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

Diagnostic application for precise detection of HLA antibodies in transplantation patients

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (HLA-Monitor; ERA Net EuroTransBio-5)

Anti-endothelial antibodies in solid organ transplantation

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (Prograft; KMU-innovativ-6)

■ **Antioxidative endotheliale Schutzproteine und ihre Rolle bei humoraler Abstoßung nach solider Organtransplantation**

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius Stiftung

■ **MicroRNA expression profiles and HLA/non-HLA antibodies in chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: role in pathogenesis and diagnostics**

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius Stiftung

■ **Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: risk factors for progression of disease and response to treatment**

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx_ECT1)

■ **Evaluation of sterile filtration of 8-methoxypsoralen**

■ Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

■ **Open, prospective, multi center long term study to identify adverse events in hemaphereses by an internet-based hemaphereses vigilance system**

■ Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Originalpublikationen

Agustian PA, Bockmeyer CL, Modde F, Wittig J, Heinemann FM, Brundiers S, Dämmrich ME, Schwarz A, Birschmann I, Suwelack B, Jindra PT, Ahlenstiel T, Wohlschläger J, Vester U, Ganzenmüller T, Zilian E, Feldkamp T, Spieker T, Immenschuh S, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Glomerular mRNA Expression of Prothrombotic and Antithrombotic Factors in Renal Transplants With Thrombotic Microangiopathy. *Transplantation* 2013;95(10):1242-1248

Arnold ML, Heinemann FM, Horn P, Ziemann M, Lachmann N, Mühlbacher A, Dick A, Ender A, Thammanichanon D, Fischer GF, Schaub S, Hallensleben M, Mytilineos J, Hitzler WE, Seidl C, Doxiadis II, Spriewald BM. 16(th) IHIW: anti-HLA alloantibodies of the of IgA isotype in re-transplant candidates. *Int J Immunogenet* 2013;40(1):17-20

Bade-Döding C, Gottmann W, Baigger A, Farren M, Lee KP, Blasczyk R, Huyton T. Autocrine GM-CSF transcription in the leukemic progenitor cell line KG1a is mediated by the transcription factor ETS1 and is negatively regulated through SECTM1 mediated ligation of CD7. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(3):1004-1013

Baigger A, Perony N, Reuter M, Leinert V, Melber M, Grunberger S, Fleischmann D, Kerth G. Bechstein's bats maintain individual social links despite a complete reorganisation of their colony structure. *Naturwissenschaften* 2013;100(9):895-898

Breitbart A, Scharf GM, Duncker D, Widera C, Gottlieb J, Vogel A, Schmidt S, Brandes G, Heuft HG, Lichtinghagen R, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J, Heineke J. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One* 2013;8(11):e80454

Bröcker V, Pfaffenbach A, Habicht A, Chatzikyrcou C, Kreipe HH, Haller H, Scheffner I, Gwinner W, Zilian E, Immenschuh S, Schwarz A, Horn PA, Heinemann FM, Becker JU. Beyond C4d: the ultrastructural

appearances of endothelium in ABO-incompatible renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(12):3101-3109

Buddaseth S, Göttmann W, Blasczyk R, Huyton T. Dysregulation of cell cycle control caused by overexpression of the oncogene pp32r1 (ANP32C) and the Tyr>His mutant pp32r1Y140H. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833(5):1212-1221

Bunse CE, Borchers S, Varanasi PR, Tischer S, Figueiredo C, Immenschuh S, Kalinke U, Köhl U, Goudeva L, Maecker-Kolhoff B, Ganser A, Blasczyk R, Weissinger EM, Eiz-Vesper B. Impaired Functionality of Antiviral T Cells in G-CSF Mobilized Stem Cell Donors: Implications for the Selection of CTL Donor. *PLoS One* 2013;8(12):e77925

Calmer S, Ferkau A, Larmann J, Johanning K, Czaja E, Hagl C, Echtermeyer F, Goudeva L, Heuft HG, Theilmeier G. Desmopressin (DDAVP) improves recruitment of activated platelets to collagen but simultaneously increases platelet endothelial interactions in vitro. *Platelets* 2014;25(1):8-15

Diekmann U, Naujok O, Blasczyk R, Müller T. Embryonic stem cells of the non-human primate *Callithrix jacchus* can be differentiated into definitive endoderm by Activin-A but not IDE-1/2. *J Tissue Eng Regen Med* 2013;DOI: 10.1002/term.1709

Eiz-Vesper B, Blasczyk R. Peptidselektive Isolierung unmanipulierter T-Zellen für die adoptive Immuntherapie. *Transfusionsmedizin* 2013;3(1):16-22

Geyeregger R, Freimüller C, Stevanovic S, Stemberger J, Mester G, Dmytrus J, Lion T, Rammensee HG, Fischer G, Eiz-Vesper B, Lawitschka A, Matthes S, Fritsch G. Short-Term In-Vitro Expansion Improves Monitoring and Allows Affordable Generation of Virus-Specific T-Cells against Several Viruses for a Broad Clinical Application. *PLoS One* 2013;8(4):e59592

Gras C, Schulze K, Goudeva L, Guzman CA, Blasczyk R, Figueiredo C. HLA-Universal Platelet Transfusions Prevent Platelet Refractoriness in a Mouse Model. *Hum Gene Ther* 2013;24(12):1018-1028

Heuft HG, Goudeva L, Krauter J, Peest D, Buchholz S, Tiede A. Effects of platelet concentrate storage time reduction in patients after blood stem cell transplantation. *Vox Sang* 2013;105(1):18-27

Koch M, Gräser C, Lehnhardt A, Pollok JM, Kröger N, Verboom M, Thaiss F, Eiermann T, Nashan B. Four-year allograft survival in a highly sensitized combined liver-kidney transplant patient despite unsuccessful anti-HLA antibody reduction with rituximab, splenectomy, and bortezomib. *Transpl Int* 2013;26(8):e64-e68

Larmann J, Frenzel T, Schmitz M, Hahnenkamp A, Demmer P, Immenschuh S, Tietge UJ, Bremer C, Theilmeier G. In Vivo Fluorescence-mediated Tomography Imaging Demonstrates Atorvastatin-mediated Reduction of Lesion Macrophages in ApoE-/- Mice. *Anesthesiology* 2013;119(1):129-141

Mynarek M, Bettoni da Cunha Riehm C, Brinkmann F, Weissenborn K, Tell-Lüersen M, Heuft HG, Maecker-Kolhoff B, Sykora KW. Normalisierung intrazerebraler Blutflussgeschwindigkeiten, Schlaganfallprophylaxe und verbesserte Lungenfunktion durch Stammzelltransplantation bei Kindern mit Sichelzellanämie. *Klin Padiatr* 2013;225(3):127-132

Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, Mielke C, Gonnemann A, Beier R, Sauer M, Eiz-Vesper B, Kohstall U, Sykora KW, Heim A, Maecker-Kolhoff B. Patient, Virus, and Treatment-Related Risk Factors in Pediatric Adenovirus Infection after Stem Cell Transplantation: Results of a Routine Monitoring Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(2):250-256

Rickmann M, Macke L, Sundarasetty BS, Stamer K, Figueiredo C, Blasczyk R, Heuser M, Krauter J, Ganser A, Striepecke R. Monitoring dendritic cell and cytokine biomarkers during remission prior to relapse in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2013;92(8):1079-1090

Skaik Y. Using the K562 cell line to detect alpha2beta1 platelet antibodies. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl.1):s308

Skaik Y, Battermann A, Hiller O, Meyer O, Figueiredo C, Salama A, Blasczyk R. Development of a single-antigen magnetic bead assay (SAMBA) for the sensitive detection of HPA-1a alloantibodies using tag-engineered recombinant soluble beta3 integrin. *J Immunol Methods* 2013;391(1-2):72-80

Skaik YA. Platelet antibodies detection: A limitation for Indian population. *Asian J Transfus Sci* 2013;7(1):93-94

Sukdolak C, Tischer S, Dieks D, Figueiredo C, Goudeva L, Heuft HG, Verboom M, Immenschuh S, Heim A, Borchers S, Mischak-Weissinger E, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(10):1480-1492

Sundarasetty BS, Singh VK, Salguero G, Geffers R, Rickmann M, Macke L, Borchers S, Figueiredo C, Schambach A, Gullberg U, Provasi E, Bonini C, Ganser A, Woelfel T, Striepecke R. Lentivirus-induced dendritic cells for immunization against high-risk WT1+ acute myeloid leukemia. *Hum Gene Ther* 2013;24(2):220-237

Tischer S, Bunse C, Figueiredo C, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. The new HLA-B*58:21 allele is predicted to be functionally similar to the B*58:01P group of alleles. *Tissue Antigens* 2013;81(3):178-179

Ziemann M, Heuft HG, Frank K, Kraas S, Görg S, Hennig H. Window period donations during primary cytomegalovirus infection and risk of transfusion-transmitted infections. *Transfusion* 2013;53(5):1088-1094

Zilian E, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Immenschuh S. The new HLA-C variant HLA-C*05:26 is likely to be structurally identical to the C*05:01P alleles. *Tissue Antigens* 2013;81(3):179-180

Übersichtsarbeiten

Borchers S, Ogonek J, Varanasi PR, Tischer S, Bremm M, Eiz-Vesper B, Koehl U, Weissinger EM. Multimer monitoring of CMV-specific T cells in research and in clinical applications. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78(3):201-212

Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R. Adoptive T-cell immunotherapy from third-party donors: characterization of donors and set up of a T-cell donor registry. *Front Immunol* 2012;3:410

Buchbeiträge, Monografien

Figueiredo C, Blasczyk R. RNA interference-mediated cell camouflage: a novel approach to prevent rejection in allogeneic transplantation. In: Urbano KV[Hrsg.]: *Advances in genetics research*; 10. New York: Nova Science Publ., 2013. S. 55-82

Abstracts

2013 wurden 59 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Müller, Thomas (PD Dr. med.): Potential adulter, embryonaler und reprogrammierter Stammzellen des nicht-humanen Primatenmodells für die Stammzellbiologie und klinische Forschung.

Promotionen

Bajor, Anna Maria (Dr. med.): Reifung dendritischer Zellen unter dem Einfluss von Hitzeschockproteinen.

Föll, Daniel Arno (Dr. med.): Discrimination of the expression profile of HLA questionable alleles by a cytokine-induced secretion approach.

Gras, Christiane (Dr. rer. nat. M.Sc.): Contribution of semaphorins to rejection in allogeneic transplantation and autoimmune diseases.

Schlahsa, Laura (PhD M.Sc.): Enhancing the anti-leukaemic effector function of cellular therapy products for haematopoietic stem cell transplantation.

Tellkamp, Stefanie (Dr. med.): Analyse des Blutverbrauchs im Zusammenhang mit dem massiv gesteigerten Einsatz von Gerinnungsfaktoren zum perioperativen Gerinnungsmanagement an der MHH: eine retrospektive Analyse an 795 Patienten aus den Jahren 2007 und 2009.

Wachstein, Julian Christopher (Dr. med.): Einfluss von Hitzeschockprotein 70 auf die Immunsuppressive Funktion CD4 [positive] CD25 [positive] FOXP3 [positive] T regulatorischer Zellen und die Zytotoxizität in CD4 [positive] CD25 [negative] T-Zellen.

Bachelor

Backhaus, Samantha (B.Sc.): Differenzierung von verschiedenen induzierten pluripotenten Stammzell-Linien des gewöhnlichen Weißbüschelaffen *Callithrix jacchus* in unterschiedliche hämatopoetische Zellen.

Klatt, Denise (B.Sc.): Differentiation of placenta-derived mesenchymal stem cells after MHC class I silencing.

Stipendien

Badrinath, Soumya (M.Sc.): Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD).

Manandhar, Trishna (M.Sc.): Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD).

Olena Pogozhykh (Dr. rer. nat.): Stipendiat des BMBF.

Antarianto, Radiana D. (M.Sc.): Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD).

Skaik, Younis (M.Sc.): Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD).

Bunse, Carola (M.Sc.): HBRS Stipendiat.

Wissenschaftspreise

Kraemer, Thomas: Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Maastricht (Niederlande).

Kraemer, Thomas: Travel Bursary der European Federation for Immunogenetics (EFI), Maastricht (Niederlande).

Kraemer, Thomas: Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Heidelberg.

Manandhar, Trishna: Travel Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Heidelberg.

Bunse, Carola: Travel Grant der European Bone Marrow Transplantation für den EBMT Kongress, London (Großbritannien).

Bunse, Carola: Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin für den DGTI Kongress, Münster.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): ist 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), 2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Mitglied des Scientific Committee der European Federation for Immunogenetics (EFI), Mitherausgeber der Zeitschrift Transfusionsmedizin, Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Tissue Antigens sowie für zahlreiche Förderinstitutionen und wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für die Einstein-Stiftung (Berlin) sowie für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Hallensleben, Michael (Dr. med.): ist Vorsitzender der Sektion Automation und Datenverarbeitung (ADV) der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI).

Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.): ist Associate Editor der Zeitschrift Transfusion Medicine and Hemotherapy, Vorsitzender der Kommission Präparate und Therapeutische Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und ist gutachterlich für die DGTI und zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.): ist als Gutachter für internationale Forschungsorganisationen (z.B. BBSRC (Großbritannien) und FWF (Österreich)) und für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.): ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutsch-Indonesischen Gesellschaft für Medizin (DIGM) und für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Huyton, Trevor (Dr. phil.): ist als Editor und Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Institut für Versuchstierkunde

■ Direktor: Prof. Dr. André Bleich

Tel.: 0511/532-6567 • E-Mail: bleich.andre@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/1882.html

■ Keywords: Forschungsbericht

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 Abt. 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

Generierung und Charakterisierung der LEW-Rag1em1/Ztm Ratte

Die Induktion zielgerichteter Mutationen bei Säugetieren beruhte in den letzten Dekaden maßgeblich auf der

Technik der homologen Rekombination in embryonalen Stammzellen. Durch die limitierte Verfügbarkeit von embryonalen Stammzellen bei den verschiedenen Säugetierspezies wurden durch diese Methode vornehmlich gentechnisch veränderte Mäuse generiert. Neue Techniken ermöglichen es, zielgerichtete und keimbahngängige Mutationen ohne Einsatz embryonaler Stammzellen im Wirtsgenom zu induzieren. Zu diesen Techniken zählt der Einsatz von Zinkfinger-Nukleasen (ZFN). ZFN verursachen Doppelstrangbrüche und initiieren intrazelluläre Reparaturprozesse, die zu einer fehlerhaften Verknüpfung an der Bruchstelle (non-homologous end joining) führen können. Auf diese Weise können Leseraster-Mutation induziert werden, die eine funktionelle Inaktivierung des Zielgens bewirken.

Um eine immundefiziente Ratte zu generieren, wurden Rag1 spezifische ZFN mRNAs in das Cytoplasma von Zygoten des Rattenstammes LEW/Ztm mikroinjiziert. Von 623 Zygoten wurden 59 Nachkommen geboren. Eine dieser Ratten wies eine 4 bp Deletion im Rag1-Gen auf, was zu einem vorzeitigen Stop-Codon und damit zu einem Abbruch der Proteinsynthese führte. Im Western Blot konnte das daraus resultierende c-terminale verkürzte Rag1-Genprodukt im hypoplastischen Thymus von Tieren mit homozygoter Rag1-Mutation (Rag1em1/Ztm) nicht mehr nachgewiesen werden.

Die rekombinationsaktivierenden Gene Rag-1 und Rag-2 kodieren für Enzyme, die bedeutend sind bei der Reifung von Vorläufer B- und T-Lymphozyten. Sie initiieren die V(D)J-Rekombination der Immunglobulingene sowie des T-Zell Rezeptors. Der durch die Rag1em1/Ztm Mutation induzierte Defekt mit autosomal-rezessivem Erbgang führt zu einer gestörten Reifung von B- und T-Lymphozyten und damit zu einer stark eingeschränkten körpereigenen Abwehr. Bei den homozygoten Tieren sind die lymphatischen Organe auffallend klein und zellarm (Abb. 1a-d).

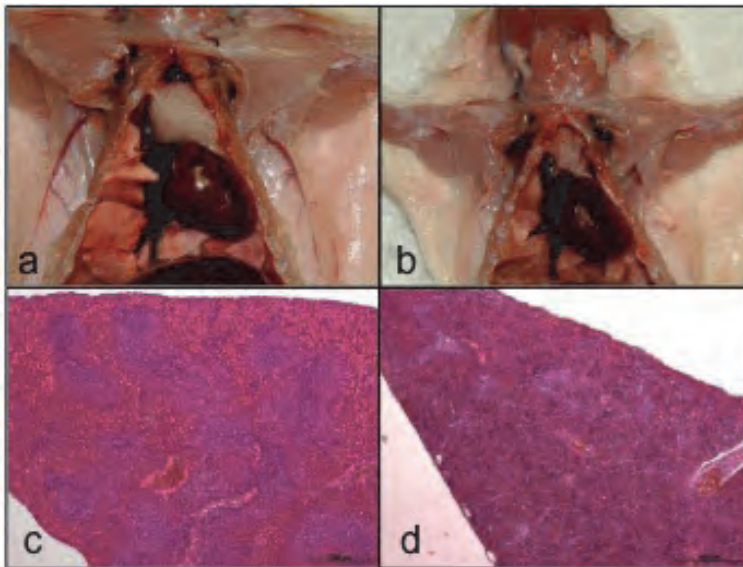


Abb. 1: a Thymus eines LEW/Ztm Tieres; b Thymus einer altersgleichen LEW-Rag1em1/Ztm Ratte; c Histologisches Bild einer Milz (H&E) eines LEW/Ztm Tieres; d histologisches Bild einer Milz (H&E) einer LEW-Rag1em1/Ztm Ratte.

Aufgrund der eingeschränkten körpereigenen Abwehr erkrankten die Tiere in konventioneller Tierhaltung früh an schweren generalisierten Infektionen mit Umweltkeimen. Daher werden die Tiere in Hygienebereichen mit stark eingeschränkter mikrobieller Umwelt des Zentralen Tierlabors gezüchtet. Allerdings sind die Tiere selbst unter diesen Bedingungen klinisch auffällig. Die Erkrankung stellt sich zunächst durch Erythrodermie und Alopezie dar, es kommt im weiteren Verlauf unter anderem zu Diarrhöe, Atemwegsproblematiken und Gewichtsverlust. Da diese Symptome auch in der keimfreien Haltung zu verzeichnen sind, ist eine erregerbedingte Ursache ausgeschlossen. Die klinischen

Symptome treten bei der Mehrzahl der Tiere zwischen dem 60. und 90 Lebenstag auf, wobei die Inzidenzrate mit gesteigerter hygienischer Umgebung abnimmt. Die erkrankten Tiere zeigen histologisch in den klinisch betroffenen Organsystemen eine generalisierte Infiltration von polymorphkernigen und mononukleären Zellen mit einem deutlichen Anteil an eosinophilen Granulozyten bis hin zu einer deutlich ausgeprägten Fibrose.

In durchflusszytometrischen Messungen (FACS) von Blut wurde eine erste Charakterisierung der weißen Blutzellen vorgenommen.

Es fällt das völlige Fehlen von CD45RA positiven Zellen auf (Abb.2), sowie eine im Vergleich zu Kontrolltieren (LEW/Ztm) deutlich niedrigere Anzahl an T-Lymphozyten (Abb.3). In weiteren durchflusszytometrischen Untersuchungen des Lymphozytenpools konnten diese Zellen näher charakterisiert werden. Dabei wurden die folgenden Antikörper benutzt: CD3, CD4, CD8, CD25, CD45RA, TCR $\alpha^{\beta/\gamma\delta}$, NKR. Es findet sich eine hohe Anzahl von doppelt positiven CD4⁺/CD8⁺ Zellen bei den LEW-Rag1em1/Ztm Tieren, die gleichzeitig negativ für den T-Zell Rezeptor sind (Abb.4), was für eine gestörte Reifung der T-Zellen im Thymus spricht.

Bei einem Gendefekt des Menschen, dem sogenannten Omenn-Syndrom, wird in 90% aller Fälle ebenfalls ein Defekt im RAG-1 oder RAG-2 Gen nachgewiesen. Es wurde 1985 erstmals durch Omenn beschrieben und zählt zu den schweren kombinierten Immundefekten (SCID, severe combined immunodeficiency) des Menschen. Gekennzeichnet wird es durch einen schwerwiegenden Immundefekt (oligoklonale aktivierte T-Zellen im peripheren Blut / Mangel an B-Lymphozyten), der in der Folge schwerste Infektionen mit Umweltkeimen mit sich bringt, sowie Symptome wie generalisierte Erythrodermie, Alopezie, Hypereosinophilie und Lymphadenopathie.

Trotz der erst vorläufigen Ergebnisse bei der Charakterisierung der LEW-Rag1em1/Ztm sind bereits deutliche Ähnlichkeiten zu dem humanen Krankheitskomplex zu erkennen. Es wird daher im Folgenden abzuklären sein, ob sich die LEW-Rag1em1/Ztm Ratte als Tiermodell für das Omenn-Syndrom beim Menschen eignet. Wir gehen z.Z. davon aus, dass es sich bei der Erkrankung in diesem Tiermodell um eine umweltgetriggerte Autoimmunerkrankung handelt.

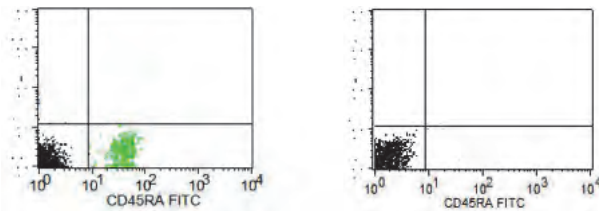


Abb. 2: Durchflusszytometrie von einem Kontrolltier LEW/Ztm (links) und einer LEW-Rag1em1/Ztm (rechts). Grün sind die mit CD45RA markierten B-Lymphozyten, die in der LEW-Rag1em1/Ztm Ratte nicht nachweisbar sind.

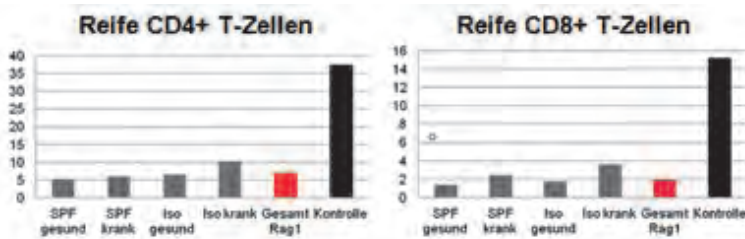


Abb. 3: Konzentration der reifen T-Zellpopulationen in % des Lymphozytengates aus den verschiedenen Haltungsbereichen bei erkrankten und gesunden LEW-Rag1em1/Ztm sowie deren Mittelwert im Vergleich zu dem der Kontrolltiere (LEW/Ztm).

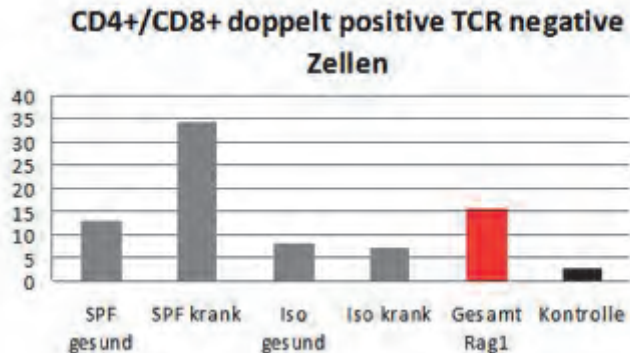


Abb. 4: Konzentration der doppelt positiven Zellen in % des Lymphozytengates aus den verschiedenen Haltungsbereichen bei erkrankten und gesunden LEW-Rag1em1/Ztm sowie deren Mittelwert im Vergleich zu dem der Kontrolltiere (LEW/Ztm).

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth2

Weitere Forschungsprojekte

SFB 621, Projekt Z1: Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämmen und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

A gnotobiology unit within the SPP 1656

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Förderung: DFG Schwerpunktprogramm 1656

Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien zur Optimierung der biomedizinischen Forschung in Südost-Niedersachsen, Teilprojekt Tierhausverwaltungssoftware

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Förderung: EFRE

Bedeutung von Cd14 für intestinale Barriere- und Abwehrmechanismen im Darm

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Förderung: DFG, BL 953/4.1

Einsatz der Magnetresonanztomographie zur Phänotypisierung einer experimentellen Darmentzündung im Modell der Interleukin-10 defizienten Maus

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Keubler, Lydia Maria (Ph.D.); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde.

Charakterisierung eines neuen immundefizienten Rattenmodells, der LEW-Rag1em1/Ztm Ratte

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth2

Etablierung eines Antikörperpanels für die Immun- und Fluoreszenzhistologie zur Charakterisierung der Pluripotenz von Stammzellen im Teratomassay

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth2

Experimentelle Pathologie

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth2

Einfluss verschiedener Mausdiäten auf Mausstämme

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Altromin

Quantifizierung der Narkosetiefe mittels klinischer Zeichen, end-tidaler Narkosegaskonzentration und EEG-Analyse während kardiopulmonaler Bypass-Operationen im Schafmodell

■ Projektleitung: Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet., DACVAA, Dip. ECVAA, Dip. ECLAM); Förderung: (Sachmittel): DFG, ECLAM-ESLAV-Foundation

Keratinocytes and Matrix metalloproteinases: driving force of skin wound contraction

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat), Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Kooperationspartner: Mirastschijski, Ursula (PD Dr phil Dr med); Förderung: EU 243195

Charakterisierung des Hauptsuszeptibilitätslocus *Cdcs1* für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM)

Einfluss des murinen Norovirus auf Tiermodelle für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM)

Allogene Transplantation von Rattenovarien zum Erhalt von Stämmen mit reduziertem Reproduktionsverhalten

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.)

Success of timed monogamous versus polygamous mating regimes in mice

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.)

In-vitro Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der Konzentration volatiler Anästhetika (Isofluran, Sevofluran) mit dem Ziel der Objektivierung der MAC-Wert gesteuerten Narkosetiefe

■ Projektleitung: Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet., DACVAA, Dip. ECVAA, Dip. ECLAM)

Originalpublikationen

Arndt T, Jörns A, Weiss H, Tiedge M, Hedrich HJ, Lenzen S, Wedekind D. A variable CD3(+) T-cell frequency in peripheral blood lymphocytes associated with type 1 diabetes mellitus development in the LEW.1AR1-iddm rat. *PLoS One* 2013;8(5):e64305

Bähr I, Bazwinsky-Wutschke I, Wolgast S, Hofmann K, Streck S, Mühlbauer E, Wedekind D, Peschke E. GLUT4 in the endocrine pancreas-indicating an impact in pancreatic islet cell physiology? *Horm Metab Res* 2012;44(6):442-450

Behrens W, Schweinitzer T, Bal J, Dorsch M, Bleich A, Kops F, Brenneke B, Didelot X, Suerbaum S, Josenhans C. Role of energy sensor TlpD of *Helicobacter pylori* in gerbil colonization and genome analyses after adaptation in the gerbil. *Infect Immun* 2013;81(10):3534-3551

Benga L, Benten WP, Engelhardt E, Bleich A, Gougoula C, Sager M. Development of a multiplex PCR assay based on the 16S-23S rRNA internal transcribed spacer for the detection and identification of rodent Pasteurellaceae. *J Microbiol Methods* 2013;95(2):256-261

Dutow P, Lingner S, Laudeley R, Glage S, Hoymann HG, Dittrich AM, Fehlhaber B, Müller M, Braun A, Klos A. Severity of allergic airway disease to house dust mite allergen is not increased after

clinical recovery of lung infection with *Chlamydia pneumoniae* in mice. *Infect Immun* 2013;81(9):3366-3374

Figueiredo C, Wedekind D, Müller T, Vahlsing S, Horn PA, Seltsam A, Blasczyk R. MHC Universal Cells Survive in an Allogeneic Environment after Incompatible Transplantation. *BioMed Res Int* 2013;2013:12

Ganesh V, Baru AM, Hesse C, Friedrich C, Glage S, Gohmert M, Janke C, Sparwasser T. Salmonella Typhimurium Infection Induced CD11b+Gr1+ Cells Ameliorate Allergic Airway Inflammation. *Infect Immun* 2014;82(3):1052-1063

Hesse D, Ehlert N, Luenhop T, Smoczek A, Glage S, Behrens P, Müller PP, Esser KH, Lenarz T, Stieve M, Bleich A, Prenzler NK. Nanoporous silica coatings as a drug delivery system for ciprofloxacin: outcome of variable release rates in the infected middle ear of rabbits. *Otol Neurotol* 2013;34(6):1138-1145

Hofmann K, Schönherstedt U, Mühlbauer E, Wedekind D, Peschke E. Clock gene expression in the liver of streptozotocin-induced and spontaneous type 1 diabetic rats. *Horm Metab Res* 2013;45(9):629-639

Hueper K, Gutberlet M, Rong S, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F. Acute Kidney Injury: Arterial Spin Labeling to Monitor Renal Perfusion Impairment in Mice-Comparison with Histopathologic Results and Renal Function. *Radiology* 2014;270(1):117-124

Hueper K, Rong S, Gutberlet M, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol* 2013;48(12):834-842

Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, Müller M, Izykowski N, Hong J, Hong K, Kim SH, Dorsch M, Mahadeva R, Laenger F, Kreipe H, Braun A, Shahaf G, Lewis EC, Welte T, Dinarello CA, Janciauskiene S. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(37):15007-15012

Jörns A, Arndt T, Zu Vilsendorf AM, Klempnauer J, Wedekind D, Hedrich HJ, Marselli L, Marchetti P, Harada N, Nakaya Y, Wang GS, Scott FW, Gysemans C, Mathieu C, Lenzen S. Islet infiltration, cytokine expression and beta cell death in the NOD mouse, BB rat, Komeda rat, LEW.1AR1-iddm rat and humans with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57(3):512-521

Mandel K, Yang Y, Schambach A, Glage S, Otte A, Hass R. Mesenchymal stem cells (MSC) directly interact with breast cancer cells and promote tumor cell growth in vitro and in vivo. *Stem Cells Dev* 2013;22(23):3114-3127

Neumann D, Beermann S, Burhenne H, Glage S, Hartwig C, Seifert R. The dual H3/4R antagonist thioperamide does not fully mimic the effects of the 'standard' H4R antagonist JNJ 7777120 in experimental murine asthma. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013;386(11):983-990

Schumann S, Alpert C, Engst W, Klopffleisch R, Loh G, Bleich A, Blaut M. Mild gut inflammation modulates the proteome of intestinal *Escherichia coli*. *Environ Microbiol* 2013;DOI: 10.1111/1462-2920.12192

Wende E, Laudeley R, Bleich A, Bleich E, Wetsel RA, Glage S, Klos A. The Complement Anaphylatoxin C3a Receptor (C3aR) Contributes to the Inflammatory Response in Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *PLoS One* 2013;8(4):e62257

Witte F, Bobe K, Meier M. MRI based perfusion measurements in bone after implantation of biodegradable magnesium rods. *Eur Cell Mater* 2013;26(Suppl. 5):53

Yang I, Eibach D, Kops F, Brenneke B, Woltemate S, Schulze J, Bleich A, Gruber AD, Muthupalani S, Fox JG, Josenhans C, Suerbaum S. Intestinal Microbiota Composition of Interleukin-10 Deficient C57BL/6J Mice and Susceptibility to *Helicobacter hepaticus*-Induced Colitis. *PLoS One* 2013;8(8):e70783

Übersichtsarbeiten

Buettner M, Bleich A. Mapping colitis susceptibility in mouse models: distal chromosome 3 contains major loci related to *Cdcs1*. *Physiol Genomics* 2013;45(20):925-930

Stipendien

Marijana, Basic: ZIB-DEWIN.

Inga, Brüsck: HBRS.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bleich, André (Prof. Dr. 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 Committee“ und des „Examination Committee“; Mitglied des wissenschaftlichen Komitees des FELASA-Meetings 2013; Tierschutzbeauftragter der MHH; Tierschutzbeauftragter Nife; stellvertretender Strahlenschutzbeauftragter (RöVO) für das ZTL. Gutachtertätigkeiten für Fachzeitschriften, Förderinstitutionen und Hochschulorgane.

Martina, Dorsch (PD Dr. rer. nat.); Fachwissenschaftler für Versuchstierkunde): Mitglied der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); seit 2006 Mitglied des Vorstandes; Mitglied der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM); Mitglied der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V. (DVG) seit 2007; Member of the Committee of Management of Laboratory Animals Limited seit 2008; Board member of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) as Representative of the GV-SOLAS; Tätigkeiten als Reviewer für; *Laboratory Animals*; *The international Journal of Laboratory Animal Science and Welfare*; *JAALAS*; *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*; *Reproduction in Domestic Animals*; Mitglied des Arbeitskreises „wissenschaftliche Tagungen“ der GV-SOLAS seit 2009; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Strahlenschutzbeauftragter für das ZTL.

Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet.; DACVAA; Dip. ECVAA; Dip. ECLAM): ACVAA (American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia), ECVAA (European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia); Präsident des Colleges; 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; Editorial Board Member - *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*; Reviewer; *American Journal of Veterinary Research*, *ASN Neuro*, *Research in Veterinary Science*, *Tierärztliche Praxis*, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*; Gutachterliche Tätigkeit; externer Gutachter, Berufungsverfahren an der Ludwig-Maximilians-Universität München; Strahlenschutzbeauftragter (RöVO) und Leiter der tierärztlichen Hausapotheke im ZTL; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Mitglied des Promotionsausschusses 2.2.1 „Innere Medizin“ der MHH.

Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat.; Fachwissenschaftler für Versuchstierkunde): Mitglied der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); seit 2004 Mitarbeit im Ausschuss für Genetik und Labortierzucht; seit 2008 Mitarbeit im Wissenschaftlichen Beirat der GV-SOLAS; seit 2009 Mitarbeit im Arbeitskreis „Strategie“; Mitglied des Verbandes Biologie; Biowissenschaften & Biomedizin in Deutschland (Vbio); seit 2011 Schatzmeister des Landesverbandes

des Niedersachsen; Mitglied der Gesellschaft für Genetik (GfG); Tätigkeiten als Reviewer für *Laboratory Animals*; *The international Journal of Laboratory Animal Science and Welfare*. Stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH und Tierschutzbeauftragter der Justus von Liebigschule; Standort Höfestr.

Silke Glage (Dr. med. vet, DipECLAM): Mitglied der European Society for Laboratory Animal Veterinarians (ESLAV), Mitglied der Scientific Working Group (ESLAV), Mitglied im Scientific

Committee(ESLAV); Mitglied der ESTP (European Society of Toxicologic Pathology); Tätigkeiten als Reviewer für *Laboratory Animals*, *The international Journal of Laboratory Animal Science and Welfare*; stellvertretende Strahlenschutzbeauftragte (RöVO) für das ZTL; stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH.

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

■ Keywords: Experimentelle Virologie, Klinische Virologie, Grundlagenforschung, SFB 900, Virale Persistenz

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 und des Hepatitis C Virus analysiert. Infektionen mit Herpes- und Adenoviren stellen ein großes, teilweise lebensbedrohliches Risiko für immunsupprimierte Patienten wie z.B. Transplantat-Empfänger dar, einer für die MHH besonders wichtigen Patientengruppe. Im Jahr 2013 waren am Institut acht Arbeitsgruppen tätig: - Dr. rer. nat. Jens Bohne (Zell- und Virusgenetik) - Dr. med. Tina Ganzenmüller (Klinische Virologie) - PD Dr. med. Albert Heim (Adenoviren, Enteroviren) - Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus) - 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) - Juniorprofessor Abel Viejo-Borbolla, PhD (Alphaherpesviral Immune and Neuromodulation) - Dr. med. Benno Wölk (Hepatotrope Viren) Im Jahr 2013 wurden substantielle, begutachtete Drittmittel in einem Umfang von ca. 1.3 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, von T.F. Schulz (Institut für Virologie) als Sprecher geleiteten, DFG-Sonderforschungsbereich SFB 900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“ ist das Institut mit 4 Projekten beteiligt (M. Messerle zusammen mit Prof. Förster, Institut für Immunologie; 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, Prof. Dr. Thomas Schulz. Weiterhin war das Institut mit Forschungsprojekten im Sonderforschungsbereich SFB 587 (M. Messerle), am Virtual Institute VISTRIE (Viral Strategies of Immune Evasion; Martin Messerle) der Helmholtz-Gesellschaft und am N-RENNT (Niedersachsen Research Network on Neuroinfectiology; T.F. Schulz, B. Sodeik, A. Viejo-Borbolla) vertreten. Im Institut forschten 27 naturwissenschaftliche Doktoranden (mit Förderung aus dem internationalen Graduiertenkolleg DFG-IRTG 1273 (T.F. Schulz, M. Messerle) und der „HBRS - Hannover Biomedical Research School“ in den Graduiertenprogrammen „Infektionsbiologie“ (A. Heim, M. Messerle, T. F. Schulz, B. Wölk) und „Molecular Medicine“ (J. Bohne, T. F. Schulz, B. Sodeik, B. Wölk), sowie einem Graduiertenprogramm der Tiermedizinischen Hochschule. Das Institut verfügt über besondere Expertise in der molekularen Virologie (J. Bohne, M. Messerle, B. Sodeik, T. F. Schulz), der Zellbiologie von DNA- (B. Sodeik) und RNA-Viren (B. Wölk), der Virusgenetik (M. Messerle, T.F. Schulz, J. Bohne), modernsten bildgebenden Verfahren zur Darstellung intrazellulärer Virusstrukturen (B. Sodeik, B. Wölk) und der molekularen Diagnostik von Virusinfektionen (T. Ganzenmüller, A. Heim, B. Wölk). Mehrere Arbeitsgruppen des Instituts (M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik) sind an Projekten des im Jahr 2012 gegründeten „Deutschen Zentrums für Infektionsforschung“ (DZIF) beteiligt. Hierzu gehören insbesondere ein gemeinsam von M. Messerle, T.F. Schulz und B. Sodeik verfolgtes Projekt zur Entwicklung neuer Inhibitoren gegen Herpesviren, sowie ein Projekt zum adoptiven T-Zell-Transfer (M. Messerle, zusammen mit Prof. Dr. Evi Mischak-Weissing, Klinik für Hämatologie und Prof. Dr. Luka Cicin-Sain, HZI, Braunschweig).

Forschungsprojekte

Modulation of the immune and nervous systems by alphaherpesviruses

Members of the Herpesviridae are among the most successful human pathogens, with most people being infected with at least one member (Roizman and Pellet, 2007). Herpesviruses are enveloped, DNA viruses with a large genome containing more than 70 open reading frames (ORFs), most of which are not essential for growth in culture and probably play a role in virus-host interaction. They persist for the lifetime of the individual, being experts in modulating the host immune response. Herpes simplex virus type 1 and type 2 (HSV-1 and HSV-2, respectively) and varicella zoster virus (VZV) are the 3 human members within the Alphaherpesvirinae subfamily, characterized by establishing latency in sensory ganglia (Roizman and Pellet, 2007). Initial infection occurs in epithelial cells, generally within the mucosa of the oral tract (for HSV-1), genitalia (for HSV-2), skin or the respiratory tract (for VZV). Transmission of HSV-1, HSV-2 and VZV occurs through contact with lesions or infectious saliva although VZV can also be transmitted through air droplets containing infectious virus. Infection of CD4+ T cells with skin homing markers allows dissemination of VZV from the tonsils to skin (Ku et al., 2004). Following replication in epithelial cells, the viruses reach and infect free nerve endings (FNE) of sensory neurons in the mucocutaneous zone and colonize sensory ganglia of the Peripheral Nervous System (PNS). Infection with HSV can be asymptomatic or cause a wide variety of diseases, including cold sores, herpes simplex keratitis and encephalitis. Initial infection with VZV results in acute varicella. Upon reactivation, VZV causes herpes zoster (HZ), characterized by the appearance of vesicular cutaneous lesions, normally within one or more sensory dermatomes (Kennedy, 2002). The use of a live, attenuated vaccine against VZV since 1995 has reduced varicella incidence although it has also been linked to an increase in reported cases of zoster (LaRussa et al., 1997; Schmid and Jumaan, 2010). Herpes zoster related complications cost more than \$1 billion per year in the US (Dworkin et al., 2007), and are normally accompanied by extreme pain, termed post herpetic neuralgia (PHN), which can last for several months even after the disappearance of the rash. The annual incidence of HZ is around 1% in individuals older than 60 years of age in the US and Europe (Insinga et al., 2005; Pinchinat et al., 2013). The success of PHN treatment is reduced, in part because the mechanisms involved in the appearance, maintenance and resolution of PHN are unknown. Antiviral drugs have only a moderate and partial effect on PHN treatment (Alper and Lewis, 2000). Unveiling the mechanisms behind PHN will allow the development of mechanism-based treatments, which will alleviate this disorder and will provide relevant information for other neuropathies. The relationship between herpesviruses and the immune system influences the establishment of latency, the onset of reactivation and the associated pathology. Both HSV and VZV must evade or modulate the immune response during primary infection, latency and reactivation. Soluble cytokines are required for the orchestration of the immune system linking the innate and adaptive response. Some herpesviruses express secreted proteins acting as cytokine orthologues or cytokine binding proteins interfering with a number of crucial antiviral responses such as interferon type I and type II, tumour necrosis factor (TNF) and chemokines (6, 7). The colonization of the nervous system by the alphaherpesviruses is crucial for latency and pathogenesis. The mechanisms responsible for the neurotropism of the alphaherpesviruses are not completely understood.

Chemokines and neurotrophic factors (NFs) are required for the crosstalk between the immune and nervous system. Chemokines are chemoattractant cytokines that orchestrate migration to the sites of injury or infection (Baggiolini, 1998), being essential in the antiviral response. Chemokines and their receptors are also expressed in neurons being important in the developing and mature nervous system (Li and Ransohoff, 2008; Miller and Meucci, 1999). They can modulate the responsiveness of axons to guidance cues, acting as antagonists of axonal repulsion and inducing axonal sprouting (Chalasanani et al., 2003; Su et al., 2012). Alterations in the chemokine network are in the onset and maintenance of inflammatory, autoimmune diseases and the establishment of chronic pain (Iwamoto et al., 2008; White and Wilson, 2008).

Neurotrophic factors are secreted proteins that play crucial roles in neuronal survival, axonal growth and pathfinding

in both the PNS and central nervous system. They are also involved in the immune response playing relevant roles in inflammation and pain modulation (Indo, 2010; Renz and Kilic, 2012). There are several families of NFs. Among them, nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor, and others belong to the neurotrophin family (Chao, 2003). Each neurotrophin binds with high affinity and activates a group of tyrosine kinase receptors termed Trks and also bind a member of the TNF receptor superfamily, p75 (Chao, 2003), a protein with diverse functions depending on the cellular context. The glial cell line-derived neurotrophic factors (GDNF) family of ligands is formed by GDNF, artemin and others. Peripheral neurons innervating skin and mucosa show a strong dependency on neurotrophic factors both *ex vivo* and *in vivo* (Barbacid, 1995). Skin keratinocytes, mast cells, macrophages, and Schwann cells produce NGF at levels that increase during inflammation, following cytokine expression (Pezet and McMahon, 2006).

The possible role of NF in alphaherpesvirus cycle has not been fully addressed. There is a correlation between NGF, HSV latency and reactivation (Wales et al., 2007; Wilcox et al., 1990). There is a complete lack of information regarding NFs and the VZV cycle. We have recently shown that secreted glycoprotein G from HSV-1 and HSV-2 (SgG1 and SgG2, respectively) enhances chemokine activity both *in vitro* and *in vivo* (Figure 1 and not shown; Viejo-Borbolla et al., 2012). This is a unique and unexpected property for a viral chemokine binding protein (vCKBP), constituting the discovery of the first vCKBP enhancing chemokine activity, bringing a new perspective to the field of viral immunology and suggesting the existence of a new immunomodulatory strategy used by HSV (Viejo-Borbolla et al., 2012). Moreover, SgG1, SgG2 and M3, another vCKBP expressed by murine herpesvirus-68 bind NFs, including NGF. Only the interaction of SgG2 with NGF had functional consequences in our model. SgG2 enhanced NGF-dependent axonal growth of sensory neurons *in vitro* and *ex vivo* (Figure 2). *In vivo*, transfection of glabrous skin with SgG2 or infection with HSV-2 induced growth of FNE from peptidergic neurons (TrkA+), enhancing the number and percentage of peptidergic FNE entering the stratum granulosum, whereas SgG1 or HSV-1 did not (Figure 3; Cabrera, Viejo-Borbolla et al., submitted).

Our results show that HSV-2 has developed a strategy to modulate factors from both the immune and nervous systems, further supporting the crosstalk between them. This strategy may facilitate HSV-2 access to peptidergic FNE of sensory neurons. There is no information regarding the modulation of chemokines or NFs by VZV. Since chemokines and NFs are involved in the crosstalk between the immune and nervous systems and are key mediators of neuropathic pain with therapeutic approaches targeting these molecules being developed (Abbadie et al., 2009; Pezet and McMahon, 2006; Rukwied et al., 2010), it is plausible to hypothesize that VZV may modulate these two families of human proteins.

The relationship between the alphaherpesviruses and elements of the immune and nervous system is of critical importance during the viral cycle and determines the outcome of the infection. The main objective of our research is to discover and characterize novel immune and neuromodulators in the alphaherpesviruses. We will investigate the relevance of these proteins in the context of the viral infection *in vitro* and *in vivo*. We will also explore the potential therapeutic role of our discoveries

Improving our knowledge of the mechanisms used by alphaherpesviruses to modulate the immune and nervous systems will provide relevant information to the fields of viral immunology and neurovirology and viral strategies of immune and neuromodulation. Our approach will also allow us to understand the cellular processes involved, providing relevant information about the host. Overall, our results will permit the development of antivirals, vaccine strategies and possible therapeutic or biotechnological applications. This information will generate transfer of technology and patents.

Figure 1

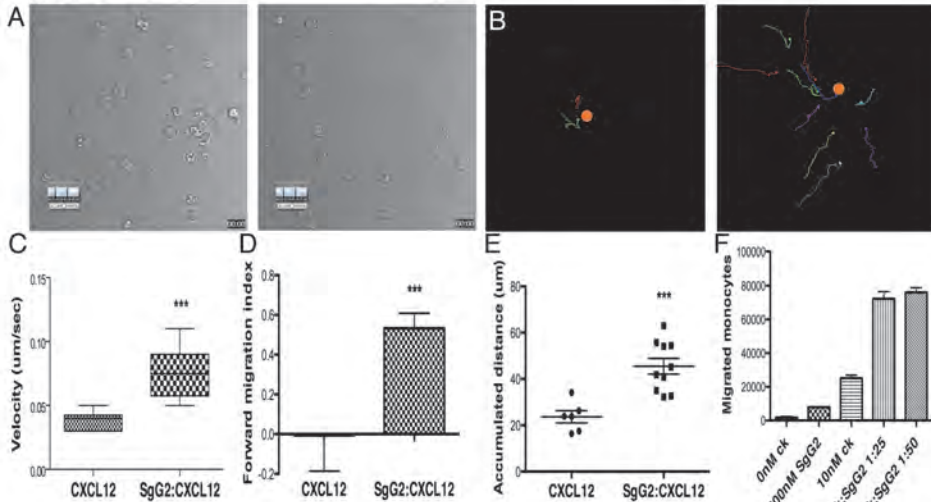


Abb. 1: HSV-2 glycoprotein G (SgG2) enhances chemokine-dependent cell migration. (A) Selected frames from videos showing migration towards CXCL12 (left) or CXCL12-SgG2 (right). (B) Migrating cells were tracked and their progressive trajectories were plotted according to the recorded xy coordinates. Orange dots indicate the real position of the micropipette dispensing CXCL12 (left) or CXCL12-SgG2 (right). Each line represents the path followed by one cell during 10 min at the initial phase of chemotaxis. (C) The velocity of cell movement, (D) forward migration index and (E) total traveled distance by cells migrating towards the micropipette dispensing CXCL12 or CXCL12-SgG2 were plotted. Representative data from 6 cells (CXCL12) and 10 cells (CXCL12-SgG2) migrating at the initial time period are shown. Time-lapse videos were analyzed using Image J 1.43 software. The trajectories of the tracks, velocities, FMI and distances traveled were calculated using Manual Tracking and Chemotaxis Tool version 1.01 plugging. The analysis of 1 representative video out of three is shown. (F) Representation of migrated monocytes in the presence of CXCL12 alone or in combination with SgG2 using the transwell technology. 1 representative experiment out of three is shown. Error bars indicate standard error values. *:P<0.05; **:P<0.01; ***:P<0.001

Figure 2

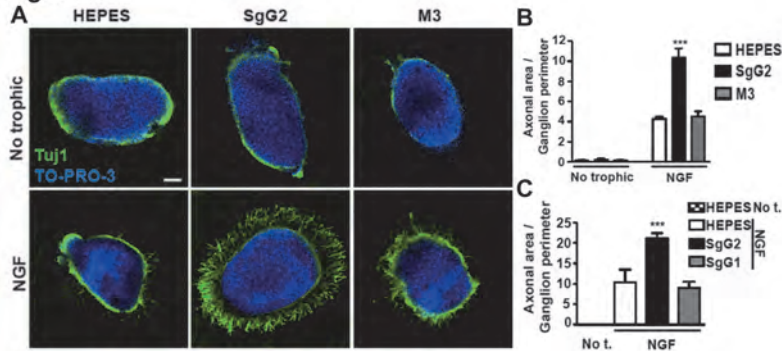


Abb. 2: SgG2 increases NGF-dependent axonal outgrowth. (A) Mouse SCGs were grown as explants in collagen matrix during 18 h in the presence of NGF and viral proteins (SgG2 and M3). Neurons were stained with Tuj1 antibody targeting class III β -tubulin. Images are a projection of at least 3 stacks and are representative of three independent experiments. No trophic n=7 each condition, NGF n=13 each condition. ***P<0.0001. Scale bar, 100 μ m. (B, C) Graphs showing the effect of NGF, with or without viral proteins (SgG2 and M3 in B; SgG2 and SgG1 in C), on neurite outgrowth. No t: No trophic factor.

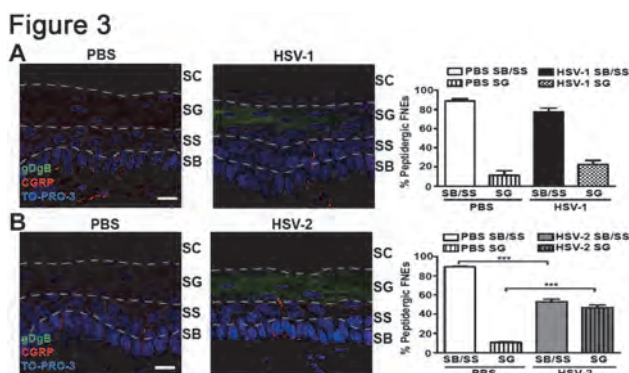


Abb. 3: HSV-2 infection modifies the termination site of peptidergic FNE. (A, B) Mouse hindpaw epidermis was treated with PBS (right hindpaw) or infected with HSV-1 (A) or HSV-2 (B) (left hindpaw) and stained with anti-gB/gB antibody to detect HSV and the anti-CGRP antibody to detect the peptidergic FNE. TO-PRO-3 was used to stain the nuclei. Termination zone of FNE was determined and quantified. Images show the projection of at least 3 planes. 4 mice were infected and 15 fields were analysed for each condition. The graphs represent the number of peptidergic FNE per field in infected or non-infected mouse hindpaw epidermis. A two-tailed unpaired T-test was used to calculate significance. Scale bar 10 μ m. Abbreviations: SB, stratum basale; SS, stratum spinosum; SG: stratum granulosum; SC: stratum corneum.

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Juniorprofessor, PhD); Förderung: N-RENNT

Weitere Forschungsprojekte

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.); Kooperationspartner: 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

Interference of CMV with CD8 TCR Signaling and with costimulation

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Luka Cicin-Sain (Prof. Dr. med; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Förderung: Helmholtz-Gesellschaft; VISTRIE - Viral Strategies of Immune Evasion

Identification of novel epitope-specific T cell populations correlating with disease control.

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Evi Mischak-Weissinger (Prof. Dr. med., Klinik für Hämatologie, MHH), Luka Cicin-Sain (Prof. Dr. med; Helmholtz-Institute, Braunschweig); Förderung: BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), TTU Infections of the Immunocompromised Host, Adoptive Immunotherapy

Properties and functions of RL11 proteins in cytomegalovirus infection

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: DFG IRTG1273

Characterization of mouse cytomegalovirus genes affecting surface molecules on antigen presenting cells

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Inhibitors of herpesviral capsid or virus assembly and egress

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer.nat.), Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Ruzsics, Zsolt (PD Dr. med.), LMU München, Brune, Wolfram (Prof. Dr. med.), HPI Hamburg; Förderung: BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), TTU Infections of the Immunocompromised Host – Antiviral Therapies

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 Einzelantrag Schu1668/3-1

Experimentelle Infektion von B-Zellen durch das KSHV/HHV8

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Graduiertenprogramm 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 SFB 900 TP C1

Die Rolle eines viralen Interferon Regulatory Factor Homologs bei der Regulation der Latenz des Kaposi Sarkom Herpesvirus (KSHV)

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DAAD

Neue Inhibitoren des Kaposi Sarcoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF DZIF TTU Infektionen des immunkompromittierten Wirts

Die Rolle des DNA Sensors cGAS im Lebenszyklus des Kaposi Sarkom Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Chinese Scholarship Foundation

Der Zelleintritt der Herpes-Simplex-Viren in Epithelzellen und die Etablierung der Infektion in Ganglien des peripheren Nervensystems

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Ileana Cristae, Princeton University; 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;

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.); 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.); Kooperationspartner: Bauernfeind, Rudi (Dr. rer. nat.), Institut für Zellbiologie; Förderung: 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;

Bedeutung der Hepatitis C Virus-Quasi-Spezies für die Chronifizierung der HCV-Infektion

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Kooperationspartner: 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; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Hochdurchsatzsequenzierung zur viralen Genom- und Transkriptomanalyse

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.); Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gutzmer, Ralf (PD. Dr. med.), Hautklinik, MHH, Grundhoff, Adam (Dr. rer. nat.), Heinrich-Pette-Institut Hamburg, Fischer, Nicole (Dr. rer. nat), Universitätsklinikum Eppendorf; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; DFG SFB 900, Z-Projekt; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

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

Molekularer Mechanismus der U1 snRNP-vermittelten Umterdrückung der 3' Endprozessierung

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr.), Dr. Hauners Kinderhospital, LMU München; Förderung: DFG Einzelförderung (Bo 2512/6-1)

Post-transcriptional regulation of Trim5alpha expression and usage of Trim proteins to prevent HIV infection

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Towers, G. (Prof. Dr.), Molecular Virology, University College of London; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

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

Identification of adenoviral T-cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff (Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DKS 2011.05

Host-Pathogen Interactions, Neuroimmunology and Neuropathology during Herpes-Simplex-Virus Infections

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.) Twincore; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology)

Cytosolic factors restricting infection and transduction by Herpes Simplex Virus

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Paludan, Soren (PhD), Aarhus University, Denmark; Förderung: DFG-MHH REBIRTH EXC 62/1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie;

Originalpublikationen

Agustian PA, Bockmeyer CL, Modde F, Wittig J, Heinemann FM, Brundiers S, Dämmrich ME, Schwarz A, Birschmann I, Suwelack B, Jindra PT, Ahlenstiel T, Wohlschläger J, Vester U, Ganzenmüller T, Zilian E, Feldkamp T, Spieker T, Immenschuh S, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Glomerular mRNA Expression of Prothrombotic and Antithrombotic Factors in Renal Transplants With Thrombotic Microangiopathy. *Transplantation* 2013;95(10):1242-1248

Bertram S, Dijkman R, Habjan M, Heurich A, Gierer S, Glowacka I, Welsch K, Winkler M, Schneider H, Hofmann-Winkler H, Thiel V, Pöhlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol* 2013;87(11):6150-6160

Borchers S, Weissinger EM, Pabst B, Ganzenmueller T, Dammann E, Luther S, Diedrich H, Ganser A, Stadler M. Expansion of recipient-derived antiviral T cells may influence donor chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15(6):627-633

Borst EM, Ständker L, Wagner K, Schulz TF, Forssmann WG, Messerle M. A peptide inhibitor of cytomegalovirus infection from human hemofiltrate. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(10):4751-4760

Bröcker V, Hirzallah M, Gwinner W, Bockmeyer CL, Wittig J, Zell S, Agustian PA, Schwarz A, Ganzenmüller T, Zilian E, Immenschuh S, Becker JU. Histopathological and clinical findings in renal transplants with Banff type II and III acute cellular rejection without tubulointerstitial infiltrates. *Virchows Arch* 2014;464(2):203-211

Busche A, Jirmo AC, Welten SP, Zischke J, Noack J, Constabel H, Gatzke AK, Keyser KA, Arens R, Behrens GM, Messerle M. Priming of CD8+ T cells against cytomegalovirus-encoded antigens is dominated by cross-presentation. *J Immunol* 2013;190(6):2767-2777

Elias J, Heuschmann PU, Schmitt C, Eckhardt F, Boehm H, Maier S, Kolb-Mäurer A, Riedmiller H, Müllges W, Weisser C, Wunder C, Frosch M, Vogel U. Prevalence dependent calibration of a predictive model for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Infect Dis* 2013;13:111-2334-13-111

Ganzenmueller T, Hage E, Yakushko Y, Kluba J, Woltemate S, Schacht V, Schulz TF, Gutzmer R. No human virus sequences detected by next generation sequencing in benign verrucous skin

tumors occurring in BRAF inhibitor treated patients. *Exp Dermatol* 2013;22(11):725-729

Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, Lehmann U, Kreipe HH, Ivens K, Barg-Hock H, Schulz TF, Heim A. Delayed seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 from a multiorgan donor. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1417-1424

Gröndahl B, Ankermann T, von Bismarck P, Rockahr S, Kowalzik F, Gehring S, Meyer C, Knuf M, Puppe W. The 2009 pandemic influenza A(H1N1) coincides with changes in the epidemiology of other viral pathogens causing acute respiratory tract infections in children. *Infection* 2013;DOI: 10.1007/s15010-013-0545-5

Gupta SS, Maetzig T, Maertens GN, Sharif A, Rothe M, Weidner-Glunde M, Galla M, Schambach A, Cherepanov P, Schulz TF. Bromo- and extraterminal domain chromatin regulators serve as cofactors for murine leukemia virus integration. *J Virol* 2013;87(23):12721-12736

Haas DA, Bala K, Büsche G, Weidner-Glunde M, Santag S, Kati S, Gramolelli S, Damas M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Rückert J, Varga Z, Keri G, Schulz TF. The Inflammatory Kinase MAP4K4 Promotes Reactivation of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus and Enhances the Invasiveness of Infected Endothelial Cells. *PLoS Pathog* 2013;9(11):e1003737

Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, Siren AL, Pardo LA, Sperling S, Mohd Jofry S, Gurvich A, Jensen N, Ostmeier K, Lühder F, Probst C, Martens H, Gillis M, Saher G, Assogna F, Spalletta G, Stöcker W, Schulz TF, Nave KA, Ehrenreich H. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry* 2013;DOI: 10.1038/mp.2013.110

Hantz S, Cotin S, Borst E, Couvreur A, Salmier A, Garrigue I, Merville P, Mengelle C, Attal M, Messerle M, Alain S. Novel DNA polymerase mutations conferring cytomegalovirus resistance: input of BAC-recombinant phenotyping and 3D model. *Antiviral Res* 2013;98(1):130-134

Hellert J, Weidner-Glunde M, Krausze J, Richter U, Adler H, Fedorov R, Pietrek M, Rückert J, Ritter C, Schulz TF, Lührs T. A structural basis for BRD2/4-mediated host chromatin interaction and oligomer assembly of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus

- and murine gammaherpesvirus LANA proteins. *PLoS Pathog* 2013;9(10):e1003640
- Hueging K, Doepke M, Vieyres G, Bankwitz D, Frentzen A, Doerrbecker J, Gumz F, Haid S, Wölk B, Kaderali L, Pietschmann T. Apolipoprotein E co-determines tissue-tropism of hepatitis C virus and it is crucial for viral cell-to-cell transmission by contributing to a post-envelopment step of assembly. *J Virol* 2014;88(3):1433-1446
- Kati S, Tsao EH, Günther T, Weidner-Glunde M, Rothämel T, Grundhoff A, Kellam P, Schulz TF. Activation of the B cell antigen receptor triggers reactivation of latent Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in B cells. *J Virol* 2013;87(14):8004-8016
- Lin AE, Greco TM, Döhner K, Sodeik B, Cristea IM. A proteomic perspective of inbuilt viral protein regulation: pUL46 tegument protein is targeted for degradation by ICP0 during herpes simplex virus type 1 infection. *Mol Cell Proteomics* 2013;12(11):3237-3252
- Lindemann D, Steffen I, Pöhlmann S. Cellular entry of retroviruses. *Adv Exp Med Biol* 2013;790:128-149
- Markel D, Lam E, Harste G, Darr S, Ramke M, Heim A. Type dependent patterns of human adenovirus persistence in human T-lymphocyte cell lines. *J Med Virol* 2014;86(5):785-794
- Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, Mielke C, Gonnemann A, Beier R, Sauer M, Eiz-Vesper B, Kohstall U, Sykora KW, Heim A, Maecker-Kolhoff B. Patient, Virus, and Treatment-Related Risk Factors in Pediatric Adenovirus Infection after Stem Cell Transplantation: Results of a Routine Monitoring Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(2):250-256
- Nygardas M, Paavilainen H, Mütter N, Nagel CH, Røyttä M, Sodeik B, Hukkanen V. A herpes simplex virus-derived replicative vector expressing LIF limits experimental demyelinating disease and modulates autoimmunity. *PLoS One* 2013;8(5):e64200
- Prinz I, Thamm K, Port M, Weissinger EM, Stadler M, Gabaev I, Jacobs R, Ganser A, Koenecke C. Donor Vdelta1+ gammadelta T cells expand after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and show reactivity against CMV-infected cells but not against progressing B-CLL. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(1):14-3619-2-14
- Puttur F, Arnold-Schrauf C, Lahl K, Solmaz G, Lindenberg M, Mayer CT, Gohmert M, Swallow M, van Helt C, Schmitt H, Nitschke L, Lambrecht BN, Lang R, Messerle M, Sparwasser T. Absence of Siglec-H in MCMV Infection Elevates Interferon Alpha Production but Does Not Enhance Viral Clearance. *PLoS Pathog* 2013;9(9):e1003648
- Ramke M, Lam E, Meyer M, Knipper A, Heim A. Porcine corneal cell culture models for studying epidemic keratoconjunctivitis. *Mol Vis* 2013;19:614-622
- Scharn N, Ganzenmueller T, Wenzel JJ, Dengler R, Heim A, Wegner F. Guillain-Barre syndrome associated with autochthonous infection by hepatitis E virus subgenotype 3c. *Infection* 2014;42(1):171-173
- Schmeiser C, Borst E, Sticht H, Marschall M, Milbradt J. The cytomegalovirus egress proteins pUL50 and pUL53 are translocated to the nuclear envelope through two distinct modes of nuclear import. *J Gen Virol* 2013;94(Pt 9):2056-2069
- Schmitt C, Raggub L, Linnenweber-Held S, Adams O, Schwarz A, Heim A. Donor origin of BKV replication after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2014;59(2):120-125
- Scholz BA, Harth-Hertle ML, Malterer G, Haas J, Ellwart J, Schulz TF, Kempkes B. Abortive lytic reactivation of KSHV in CBF1/CSL deficient human B cell lines. *PLoS Pathog* 2013;9(5):e1003336
- Schrom EM, Moschall R, Hartl MJ, Weitner H, Fecher D, Langemeier J, Bohne J, Wohrl BM, Bodem J. U1snRNP-mediated suppression of polyadenylation in conjunction with the RNA structure controls poly (A) site selection in foamy viruses. *Retrovirology* 2013;10:55-4690-10-55
- Schudt G, Kolesnikova L, Dolnik O, Sodeik B, Becker S. Live-cell imaging of Marburg virus-infected cells uncovers actin-dependent transport of nucleocapsids over long distances. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(35):14402-14407
- Solomon Tsegaye T, Gnirss K, Rahe-Meyer N, Kiene M, Krämer-Kühl A, Behrens G, Münch J, Pöhlmann S. Platelet activation suppresses HIV-1 infection of T cells. *Retrovirology* 2013;10:48-4690-10-48
- Stahl FR, Heller K, Halle S, Keyser KA, Busche A, Marquardt A, Wagner K, Boelter J, Bischoff Y, Kremmer E, Arens R, Messerle M, Förster R. Nodular inflammatory foci are sites of T cell priming and control of murine cytomegalovirus infection in the neonatal lung. *PLoS Pathog* 2013;9(12):e1003828
- Sukdolak C, Tischer S, Dieks D, Figueiredo C, Goudeva L, Heuft HG, Verboom M, Immenschuh S, Heim A, Borchers S, Mischak-Weissinger E, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(10):1480-1492
- Trsan T, Busche A, Abram M, Wensveen FM, Lemmermann NA, Arapovic M, Babic M, Tomic A, Golemac M, Brinkmann MM, Jager W, Oxenius A, Polic B, Krmpotic A, Messerle M, Jonjic S. Superior induction and maintenance of protective CD8 T cells in mice infected with mouse cytomegalovirus vector expressing RAE-1gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(41):16550-16555
- Yolamanova M, Meier C, Shaytan AK, Vas V, Bertocini CW, Arnold F, Zirafi O, Usmani SM, Müller JA, Sauter D, Goffinet C, Palesch D, Walther P, Roan NR, Geiger H, Lunov O, Simmet T, Bohne J, Schrezenmeier H, Schwarz K, Ständerker L, Forssmann WG, Salvatella X, Khalatur PG, Khokhlov AR, Knowles TP, Weil T, Kirchhoff F, Münch J. Peptide nanofibrils boost retroviral gene transfer and provide a rapid means for concentrating viruses. *Nat Nanotechnol* 2013;8(2):130-136
- Zietara N, Lyszkiewicz M, Witzlau K, Naumann R, Hurwitz R, Langemeier J, Bohne J, Sandrock I, Ballmaier M, Weiss S, Prinz I, Krueger A. Critical role for miR-181a/b-1 in agonist selec-

tion of invariant natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(18):7407-7412

Übersichtsarbeiten

Langemeier J, Radtke M, Bohne J. U1 snRNP-mediated poly(A) site suppression: beneficial and deleterious for mRNA fate. *RNA Biol* 2013;10(2):180-184

Buchbeiträge, Monografien

Bange FC, Heim A. Mikrobiologische Untersuchungstechniken. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U [Hrsg.]: Pädiatrische Pneumologie: mit 196 Tabellen; [plus Extras online]. 3., voll. überarb. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2013. S. 269-284

Ruzsics Z, Borst EM, Bosse J, Brune W, Messerle M. Manipulating CMV Genomes by BAC Mutagenesis: Strategies and Applications. In: Reddehase MJ [Hrsg.]: Cytomegaloviruses: from molecular pathogenesis to intervention. Norfolk: Caister Academic Press, 2013. S. 38-58

Seckert CK, Griebl M, Büttner JK, Freitag K, Lemmermann NAW, Hummel MA, Liu XF, Abecassis MI, Angulo A, Messerle M, Cook CH, Reddehase MJ. Immune surveillance of cytomegalovirus latency and reactivation in murine models: link to „memory inflation“. In: Reddehase MJ [Hrsg.]: Cytomegaloviruses: from molecular pathogenesis to intervention; Vol. 1. [Wymondham,] Norfolk: Caister Acad. Press, 2013. S. 374-416

Abstracts

2013 wurden 39 Abstracts publiziert.

Promotionen

Buch, Anna Christina (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): Assembly and egress of herpes simplex virus in neurons.

Devadas, Deepika (PhD): Modes of herpes simplex virus type I entry into epithelial cells.

Dharan, Adarsh (Dr. rer. nat. M.Sc.): Efficient Hepatitis C Virus replication depends on dynein and kinesin-1 transport.

Gabaev, Ildar (PhD Dipl.Biol.): Properties and function of the immunomodulatory UL11 protein of human cytomegalovirus.

Gösling, Juliane (Dr. med. dent.): Intrahepatische Viruslasten von HHV-6 nicht aber von EBV oder CMV sind mit Transplantatverlust nach Lebertransplantation assoziiert.

Hinkelmann, Sarah (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Involvement of the PSVP motif of Canine distemper virus matrix protein in virus egress.

Kiene, Miriam (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedizin): Role of GPR15 in HIV and SIV cell tropism in human cells.

Master

Schirdewahn, Thomas (M.Sc.): Investigations on the mRNA export of gammaretroviruses.

Thorenz, Anja (M.Sc. Biomedicine): Interaction partners of the tegument protein M25 of murine cytomegalovirus.

Wilkins, Britta (M.Sc. Biomedicine): Subcellular localization of the cytomegalovirus protein UL11.

Bachelor

Köring Martin (B.Sc.): 3 RNA Prozessierung als neuer Pathomechanismus für monogenetische Erkrankungen.

Mordhorst Valerie (B.Sc.): Herstellung einer stabilen, transgenen Zelllinie zur Überexpression einer Mutante eines viralen Proteins.

Scheidung Victoria (B.Sc.): Strategie zur Mutagenese von Cytomegalovirus RL11-Genen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.): Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats des Deutschen Primatenzentrums, Göttingen; Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats des Heinrich-Pette Instituts für Experimentelle Virologie, Hamburg; Sprecher des Sonderforschungsbereichs 900 'Chronische Infektionen: Mechanismen der mikrobiellen Persistenz; Mitglied des internen Advisory Boards des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung; Mitglied des Beirats der Gesellschaft für Virologie; 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 Forschungstiftung.

Bohne, Jens (Dr. rer. nat.): Mitglied des Redaktionsstabs für die Homepage der Gesellschaft für Virologie (GfV), Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *Molecular Therapy*, *Gene Therapy*, *Current Opinions in Molecular Therapeutics*, *Journal of Virology*, *Journal of General Virology* und *PLoS One* Gutachter für DFG und BRIDGE (Österreichische Forschungsförderung).

Genzenmüller, Tina (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *Transplantation*, *PLoS One*, *International Journal of Infectious Diseases*.

Heim, Albert (PD Dr. med.): 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*, *Clinical Infectious Diseases*.

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*, *Viruses*, *Journal of Clinical Investigations*, *European Journal of Immunology*, *Nucleic Acids Research*, *PLoS Pathogens*, *Clinical and Vaccine Immunology* and *PLoS One*. Gutachter der DFG und der Mercator-Stiftung.

Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied im Beirat der Gesellschaft für Virologie (GfV); Mitglied des Scientific Advisory Boards des International Herpesvirus Workshops; Mitglied des Vorstands des DFG-SFB 900; Stellvertretendes Mitglied der MHH-Forschungskommission; Mitglied in den Editorial Boards von Cellular Microbiology und Traffic; Gutachter für die European Comission FP7, DFG, Medical Research Council (U.K.); Gutachter für die wissenschaftliche Fachzeitschriften, Cell Host & Microbes, Cellular Microbiology, PLoS Pathogens, Journal of Cell Biology, Journal of Virology, Traffic, Virus Genes, FEBS Letters.

Wölk, Benno (Dr. med.): Mitglied des Executive Committee des PhD-Programms „Infection Biology“ des Zentrums für Infektionsbiologie. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Clinical Virology.

Viejo-Borbolla, Abel (Jun. Prof. PhD.): Managing Editor of Frontiers in Biosciences.

Institut für Allgemeinmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Nils Schneider

Tel.: 0511/532-2744 • E-Mail: allgemeinmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/allgemeinmedizin.html

■ Keywords: Allgemeinmedizin, Versorgungsforschung, Palliativversorgung, Klinische Studien, Ältere Patienten

Forschungsprofil

Das Institut für Allgemeinmedizin forscht und lehrt auf dem Gebiet der hausärztlichen Versorgung. Als erste medizinische Kontaktstelle im Gesundheitssystem gewährleisten Hausärzte einen offenen und unbegrenzten Zugang für alle Nutzer und alle Gesundheitsprobleme. In der Langzeitbetreuung ihrer Patienten koordinieren sie die Zusammenarbeit mit anderen Berufsgruppen des Gesundheitssystems.

Aufgrund des demografischen Wandels und den damit veränderten Krankheitsspektren ist die komplexe Rolle der Hausarztmedizin neuen Belastungen ausgesetzt. Wir, im Institut für Allgemeinmedizin, entwickeln innovative Behandlungs- und Versorgungsstrategien, und fördern somit eine sich modernisierende Hausarztversorgung, die den Ansprüchen der Patienten und der Gesellschaft gerecht werden soll. Das Institut stellt für diese Aufgabe vier Arbeitsgruppen: „Gesundheit im Alter“, „klinische Studien in der Primärversorgung“, „Palliativversorgung“ sowie „Medizinische Statistik und IT-Infrastruktur“.

Die AG „Gesundheit im Alter“ beschäftigt sich mit dem Phänomen der Multimorbidität und daraus entstehenden Herausforderungen für die hausärztliche Versorgung. In einem BMBF geförderten Projekt entwickelte der Forschungsverbund Priscus eine PIM-Liste, die Wirkstoffe benennt, welche für ältere Patienten potentiell ungeeignet sind. Im laufenden Anschlussprojekt überprüfen wir derzeit den Nutzen für Patienten mit Polypharmazie unter Praxisbedingungen (Priscus II, BMBF). Ferner wird die Forschung zum hausärztlich geriatrischen Assessment fortgeführt und ihre Umsetzbarkeit als übersichtliches und zugleich gut handhabbares diagnostisches Instrument für die Praxis überprüft (MAGIC). Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit hausärztlichen Handlungskonzepten für Patienten mit Multimorbidität. Auf dem Prüfstand steht die ärztliche Entscheidungsfindung bei der Auswahl zwischen multiplen Therapien in der Sprechstunde (PräfCheck). In einer vierten gerade anlaufendem Studie geht es um Altersbilder, die sowohl Ärzte von ihren älteren Patienten haben als auch ältere Patienten über sich selbst. Hier wird untersucht, inwieweit solche Altersbilder auf Therapieentscheidungen einwirken (Niedersächsisches MWK, Promotionsprogramm GESA).

Die AG „Palliativversorgung“ widmet sich den Herausforderungen, Versorgungsrealitäten und Bedürfnissen von Menschen mit schweren progredienten Erkrankungen und in späten Phasen chronischer Erkrankungen im hohen Lebensalter. Ein Schwerpunkt liegt auf der Durchführung qualitativer Längsschnittstudien, die der Ermittlung der Patienten- und Angehörigenperspektive und ihrer Veränderung in Zeitverlauf dienen. So befasst sich die qualitativ angelegte ELFOP-Studie (End of Life Care for Frail Older People) mit der Versorgungssituation und dem Bedarf bei fortgeschrittener Altersgebrechlichkeit (Frailty), wobei die Perspektiven der Patienten und ihrer Angehörigen, ebenso wie die Sicht der Hausärzte untersucht werden. In einer weiterten Studie stehen die Versorgungssituation und Bedürfnisse von Menschen in fortgeschrittenen Stadien chronisch-progredient verlaufender Lungenerkrankungen im Mittelpunkt. Wie sich die Bedürfnisse in späten Krankheitsphasen und im hohen Lebensalter wandeln und in welchem Umfang Patienten und Angehörige „am Ende des Lebens“ hausärztliche Leistungen in Anspruch nehmen (möchten), ist bislang wenig untersucht, jedoch für eine bedarfsgerechte familienorientierte Gestaltung der hausärztlichen Versorgung relevant.

Die AG „Klinische Studien in Hausarztpraxen“ befasst sich damit, klinische Forschung in den Versorgungsalltag hausärztlicher Praxen zu etablieren. Um hierfür methodische Qualitätsstandards zu schaffen, nimmt das Institut eine aktive Rolle im DFG-Netzwerk „Klinische Studien in der Allgemeinmedizin“ ein. In der klinischen Studie „ICUTI“ (Im-

mediate versus conditional antibiotic therapy in uncomplicated urinary tract infection) wird geprüft, ob eine zunächst symptomatische Therapie eines unkomplizierten Harnwegsinfektes eine Verminderung der Antibiotikaeinnahme bewirken kann, ohne dass negative Einflüsse auf den Symptomverlauf bestehen. Die Patientinnenrekrutierung ist nahezu abgeschlossen. In Zusatzprojekten wird die Motivation von Patienten zur Teilnahme an der doppelblinden Arzneimittelstudie untersucht (PatMoS, PatStud).

Die AG „Medizinische Statistik und IT-Infrastruktur“ begleitet mehrere universitätsübergreifende Forschungsprogramme mit dem Aufbau einer maßgeschneiderten IT-Infrastruktur, einem umfassenden Datenqualitätsmanagement und weiterführenden statistischen Auswertungen. Der Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf verschiedenen Aspekten der Gesundheit im Alter. Beispielsweise untersuchen die BMBF-geförderten Projekte die Erkennung und dem Verlauf von den Demenzen (Kompetenznetz Degenerative Demenzen), Multimorbiditätsmustern in der hausärztlichen Versorgung (MultiCare) und Depressionen im Alter (AgeMooDe). Die BMBF-geförderte Studie „Simvastatin bei leichter kognitiver Störung“ soll zeigen, ob Simvastatin die Entwicklung einer Demenz aus einer leichten kognitiven Störung verzögern kann. Während das BfArM-geförderte Projekt „Pharmakovigilanz in der Gerontopsychiatrie“ zur Sicherheit von Arzneimitteln, die in der Gerontopsychiatrie eingesetzt werden, beitragen soll.

Das Institut pflegt ein Forschungs- und Lehrärztelepraxisnetz, das je aus über 200 Praxen in Niedersachsen besteht. Wir halten engen Kontakt zu unseren Hausärzten, indem wir Fortbildungen zu aktuellen Lehrthemen und -techniken sowie Austausch zur Forschung und in Forschungsprojekten anbieten. Unser Institut setzt in Arbeitsteilung mit dem Göttinger Institut für Allgemeinmedizin den Aufbau des „BeoNets“ zur Gewinnung pseudonymisierter Routedaten aus elektronischen Patientenakten fort und hält einen Praxispool für das DZL-Beonet, zur Auswertung von Forschungsfragen des BREATH-Projektes (Hannoverscher Standort des Detuschen Zentrums für Lungenforschung) vor.

Forschungsprojekte

ICUTI: Immediate vs. conditional use antibiotics in uncomplicated urinary tract infections/Sofortige vs. bedarfsgangepasste Antibiotikatherapie beim unkomplizierten Harnwegsinfekt

Der akute unkomplizierte Harnwegsinfekt ist ein häufiges Krankheitsbild in der Primärversorgung und somit für eine Vielzahl von Antibiotikaverschreibungen in der Hausarztpraxis verantwortlich. Aufgrund zunehmender Resistenzproblematik wird mehr und mehr gefordert, die Zahl der antibiotischen Verschreibungen gerade im primärärztlichen Bereich zu reduzieren.

Durch die doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie ICUTI wird geprüft, ob bei der Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfektes ein abgestuftes Vorgehen mit zunächst symptomatischer Therapie - und antibiotischer Therapie nur, wenn bei Beschwerdepersistenz erforderlich - die Antibiotikaeinnahme ohne negativen Einfluss auf Symptomverlauf und Komplikationsrate vermindert. In der Kontrollgruppe werden die Patientinnen daher unmittelbar mit dem Antibiotikum Fosfomycin behandelt, während die Interventionsgruppe zunächst mit Ibuprofen und nur bei Beschwerdepersistenz antibiotisch behandelt wird. Sollte sich die Studienhypothese bestätigen, ist durch Reduktion der Antibiotikaverordnungen mit einem günstigen Einfluss auf Resistenzentwicklung und Patienten- bzw. Therapie-sicherheit zu rechnen.

Zielkriterien sind Antibiotika-Einnahme und Symptomlast; zudem wird in beiden Gruppen die Rate an schwerwiegenden Komplikationen und Rezidiven innerhalb eines Jahres verglichen. Insgesamt nehmen 42 speziell geschulte hausärztliche Praxen in Niedersachsen und Bremen als Prüfzentren teil. Der Patientinneneinschluss hat im Frühjahr 2012 begonnen; das Rekrutierungsziel von 494 Patientinnen wird nahezu plangerecht voraussichtlich bis März 2014 erreicht.

Die Studie ICUTI prüft eine innovative Therapiestrategie bei einem häufig vorkommenden Krankheitsbild und leistet damit einen relevanten Beitrag zur patientennahen klinischen Forschung in der Allgemeinmedizin. ICUTI ist eine der bisher wenigen klinischen Studien, die primär in der hausärztlichen Praxis angesiedelt sind. Durch die Implementierung

des Designs der klinischen kontrolliert-randomisierten (Arzneimittel)-studie in die hausärztliche Praxis wird der Ausbau der klinischen Forschung in Deutschland unterstützt.

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.) Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Göttingen; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

ELFOP: End of life care for frail older people/Gebrechliche alte Menschen in der Hausarztpraxis - eine qualitative Längsschnittstudie zu Bedürfnissen und Versorgungsangeboten am Lebensende

■ Projektleitung: Leitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Bedürfnisse und Sichtweisen von Menschen am Lebensende und ihren Angehörigen besser verstehen: Eine qualitative Studie am Beispiel von Menschen mit unheilbaren Lungenkrankheiten

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Nauck, Friedemann (Prof. Dr.) Universität Göttingen, Abteilung Palliativmedizin; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Förderprogramm PRO* Niedersachsen

Physiotherapie in der Palliativversorgung: Rollenverständnis, Potenziale und Entwicklungsperspektiven

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Förderung: Jackstädt Stiftung

Understanding the needs of older patients with severe failure in the last phase of life: a prospective qualitativ interview study

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Scott Murray (Prof. Dr.), Edinburgh; Förderung: Robert-Bosch-Stiftung

Reduktion inadäquater Medikamente bei älteren Hausarztpatienten (Priscus-Verbund)

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Düsseldorf; Abt. für Informatik, Biometrie u. Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum; Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie, Universität Witten-Herdecke; Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum; Förderung: BMBF

Wahrnehmung und Behandlung von Erkrankungen im Alter: Einstellungen und Erfahrungen von Hausärzten und Patienten am Beispiel der ungeplanten Krankenhauseinweisung

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: Promotionsprogramm GESA, MWK Niedersachsen

Entwicklung eines kurzen geriatrischen Assessments für die Hausarztpraxis (im Rahmen der Priscus-Studie)

■ Projektleitung: Barkhausen, Tanja (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Müller, Christiane (Dr. med.), Institut für Allgemeinmedizin Göttingen; Förderung: BMBF

Netzwerk Klinische Studie in der Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Allgemeinmedizinische Abteilung bzw. Institute der Universität Göttingen, Rostock, Heidelberg, Marburg, Freiburg, TU München, Inst. für Versorgungsforschung Lübeck; Förderung: DFG

Kompetenznetz Degenerative Demenzen: Früherkennung, natürlicher Verlauf und Versorgungsaufwand der degenerativen Demenz in der hausärztlichen Versorgung: IT-Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Universität Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Sprecher des Kompetenznetzes: Wolfgang Maier (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Versorgung von Demenzpatienten - eine Analyse von Routinedaten: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Glaeske, Gerd (Prof. Dr.), Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung; Förderung: Jackstädt Stiftung

Komorbidität und Multimorbidität in der hausärztlichen Versorgung: IT Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Scherer, Martin (Prof. Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Verbesserung der medizinischen Versorgung multimorbider Patienten mithilfe des Chronic Care Modells - Cluster-randomisierte, multizentrische, kontrollierte Interventionsstudie: IT Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Kaduskiewicz, Hanna (Dr. med.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Simvastatin bei leichter kognitiver Störung: Eine multizentrische randomisierte kontrollierte klinische Studie: IT Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BMBF

Entwicklung eines medikationsbezogenen Chronic Disease Scores (Med-CDS): Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Haefeli, Walter E. (Prof. Dr.), Universität Heidelberg, Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie; Förderung: BMBF

The efficacy of a combination regimen in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease - Eine multizentrische randomisierte kontrollierte klinische Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BMBF

Verbundprojekt Depression im Alter: Versorgungsbedarf, Inanspruchnahme, Gesundheitsleistungen und Kosten

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Riedel-Heller, Steffi (Prof. Dr.), Universität Leipzig, Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health (ISAP); Förderung: BMBF

Pharmakovigilanz bei gerontopsychiatrischen Patienten

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BfArM

Bedarf, Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, direkte Kosten und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei hochaltrigen Hausarztpatienten (85+)

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Riedel-Heller, Steffi (Prof. Dr.), Universität Leipzig, Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health (ISAP); Förderung: BMBF

Selbstmanagementförderung bei Patienten mit angstbedingten, depressiven und somatoformen Störungen in der Primärversorgung

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Zimmermann, T. (Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; 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., M.P.H.); 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., M.P.H.); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Wissenstand vom hausärztlichen Weiterbildungsassistenten zur Behandlung des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., M.P.H.); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

WoManPower: Motivation und Anreize für eine Tätigkeit als praktizierender Hausarzt, unter besonderer Berücksichtigung von Gender-Aspekten; europäische Studie

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., M.P.H.); 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 Rückenschmerz

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr. med. M.P.H.), Institut für Public Health und Pflegeforschung Universität Bremen; Förderung: Rut- und Klaus Bahlsen Stiftung

Randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur manualtherapeutischen Behandlung des Karpaltunnelsyndroms

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr. med. M.P.H.), Institut für Public Health und Pflegeforschung Universität Bremen; Förderung: Veronika- und Karl Carsten Stiftung

ProKaSaRe: Prospektive Katamnesestudie zu Sarkoidosepatienten in der Rehabilitation

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Schultz, Konrad (Dr.med), Bad Reichenhall; Förderung: Sarkoidose Stiftung e.V.

Qualitätssicherung Mukoviszidose

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Sens, Brigitte; Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen (ZQ), Ärztekammer Niedersachsen

„Gesundheits- und Behandlungsprioritäten aus Sicht älterer Patienten: ein mixed-method-research Ansatz“

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dierks, Marie Luise (Prof. Dr), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

FoPraNet - Pflege und Unterhalt des Forschungspraxisnetzwerkes des Instituts für Allgemeinmedizin an der MHH

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.)

PatMos: Patientinnenmotivation zur Teilnahme an einer doppelblinden Arzneimittelstudie - eine quantitative Befragung

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Gágyor, Ildikó (Dr. med.), Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Göttingen

Family Practice Depression and Multimorbidity, European multicenter study: Multimorbidity branch AND Depression branch.

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Le Reste, Jean-Yves; Nabbe, Patrice Universität Brest

Originalpublikationen

Gágyor I, Haasenritter J, Hummers-Pradier E, Peters-Klimm F, Bleidorn J. Prüfarztschulung für klinische Arzneimittelstudien in der Allgemeinmedizin. ZFA 2013;89(2):81-87

Joos S, Bleidorn J, Haasenritter J, Hummers-Pradier E, Peters-Klimm F, Gágyor I. Ein Leitfaden zur Planung Nichtmedikamentöser klinischer Studien in der Primärversorgung unter Berücksichtigung der Kriterien der Guten Klinischen Praxis (GCP). Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen 2013;107(1):87-92

Junius-Walker U. Die systematische Krankheitserfassung und -bewertung bei älteren Menschen in Hausarztpraxen. ZFA 2013;89(11):461-467

Kaduskiewicz H, Wiese B, Steinmann S, Schön G, Hoffmann F, van den Bussche H. Diagnosestellung und Diagnosecodierung von Demenzen im Spiegel der Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassenversicherung. Psychiatr Prax 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1349505

Klindtworth K, Schneider N, Bleidorn J. Wie erleben Patienten mit unheilbaren, fortgeschrittenen Erkrankungen ihre häusliche Versorgung? ZFA 2013;89(4):159-164

Klindtworth K, Schneider N, Radbruch L, Jünger S. Versorgung am Lebensende: Haltungen und Einstellungen in der Bevölkerung. Z Palliativmedizin 2013;14(1):22-28

Le Reste JY, Nabbe P, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, Czachowski S, Munoz M, Argyriadou S, Claveria A, Calvez A, Barais M, Lietard C, Van Royen P, Van Marwijk H. A Research Group from the European General Practice Research Network (EGPRN) Explores the Concept of Multimorbidity for Further Research into Long Term Care. J Am Med Dir Assoc 2013;14(2):132-133

Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, Czachowski S, Munoz M, Argyriadou S, Claveria A, Le Floch B, Barais M, Bower P, Van Marwijk H, Van Royen P, Lietard C. The European General Practice Research Network Presents a Comprehensive Definition of Multimorbidity in Family Medicine and Long Term Care, Following a Systematic Review of Relevant Literature. J Am Med Dir Assoc 2013;14(5):319-325

Lingner H, Piepenschneider D, Schleef T, Crieé C-P, Kardos P, Worth H, Hummers-Pradier E. Wissen von Hausärzten und Ärzten in Weiterbildung über nationale Asthmaleitlinien. Pneumologie 2013;67(6):335-339

Müller-Mundt G, Bleidorn J, Geiger K, Klindtworth K, Pleschberger S, Hummers-Pradier E, Schneider N. End of life care for frail older patients in family practice (ELFOP) - Protocol of a longitudinal qualitative study on needs, appropriateness and utilisation of services. BMC Fam Pract 2013;14:art. no. 52

Schneider Nils. Palliativversorgung - Konzepte und Strukturen. Public Health Forum 2013;21(3):13.e1-13.e3

van den Bussche H, Heinen I, Koller D, Wiese B, Hansen H, Schäfer I, Scherer M, Glaeske G, Schön G. Die Epidemiologie von chronischen Krankheiten und Pflegebedürftigkeit: Eine Untersuchung auf der Basis von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. Z Gerontol Geriatr 2013;DOI: 10.1007/s00391-013-0519-3

Woitha K, Wünsch A, Müller-Mundt G, Volsek S, Schneider N. Entwicklung und Einsatz der Physiotherapie in der Palliativversorgung - Eine systematische Literaturanalyse. Z Palliativmed 2013;14(5):210-219

Wrede-Sach J, Voigt I, Diederichs-Egidi H, Hummers-Pradier E, Dierks ML, Junius-Walker U. Decision-making of older patients in context of the doctor-patient relationship: a typology ranging from „self-determined“ to „doctor-trusting“ patients. Int J Family Med 2013;2013:478498

Buchbeiträge, Monografien

Bleidorn J, Pahlow H, Klindtworth K, Schneider N. Versorgung von Menschen am Lebensende - Erfahrungen und Erwartungen von hinterbliebenen Angehörigen. In: Borasio GD, Niebling WB, Scriba PC[Hrsg.]: Evidenz und Versorgung in der Palliativmedizin: medizinische, psychosoziale und spirituelle Aspekte. Köln: Dt. Ärzte-Verl, 2013. S. 179-188 (Report Versorgungsforschung; 7)

Hager K, Klindtworth K, Schneider N. Die Lebensqualität alter Menschen aus ärztlicher Sicht. In: Coors M, Kumlehn M[Hrsg.]: Lebensqualität im Alter: gerontologische und ethische Perspektiven auf Alter und Demenz. Stuttgart: Kohlhammer, 2014. S. 81-96

Schneider N. Hausärztliche Palliativ- und Altersforschung. In: Borasio GD, Niebling WB, Scriba PC[Hrsg.]: Evidenz und Versorgung in der Palliativmedizin: medizinische, psychosoziale und spirituelle Aspekte. Köln: Dt. Ärzte-Verl, 2013. S. 71-75 (Report Versorgungsforschung; 7)

Seidel G, Schneider N, Möller S, Walter U, Dierks ML. Patientengerechte Gesundheitsversorgung für Hochbetagte: Anforderungen aus der Sicht älterer und hochaltriger Menschen. Stuttgart: Kohlhammer, 2013.

Abstracts

2013 wurden 31 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.): Hausärztliche Versorgung für ältere Patienten: vom krankheitsbezogenen zum ganzheitlichen Handeln.

Promotionen

Borovsky, Mara (Dr. med.): Interkurrente Erkrankungen von Müttern und ihren Kindern: Häufigkeiten und Auswirkungen im Rahmen von präventiven und rehabilitativen Mutter-Kind-Maßnahmen.

Ebert, Hana (Dr. med.): Beobachtungsstudie der allgemeinärztlich geleiteten Pflegewohnung Kollenrodtstraße von Juni 1999 bis Juni 2000.

Piepenschneder, Dörte (Dr. med.): Das Asthma-Leitlinien-Wissen von Hausärzten: wie gut kennen sich Hausärzte und Weiterbildungsassistenten in Niedersachsen und Bayern mit den aktuellen Asthma-Leitlinien (ALL) aus?

Schweitzer, Susanne Katharina (Dr. med. dent.): Konzepte von Hausärzten bei Schwindel: eine qualitative Untersuchung.

Stipendien

Schleef, Tanja (M.P.H.): Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendium für das Promotionsprogramm GESA - Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive; gefördert durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schneider, Nils (Prof. Dr. med.; M.P.H.): Mitarbeit im Gremium der Leopoldina Akademie der Wissenschaften. Arbeitsgruppe: Palliativmedizin; Mitarbeit im Gremium der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin, S3-Leitlinie Palliativmedizin; Mitarbeit im Gremium der European Association for Palliative Care, Task Force "Palliative Care in Primary Care"; Mitglied im Editorialboard der Fachzeitschriften BMC Geriatrics und der Zeitschrift für Palliativmedizin.; Mitglied im Kongresskomitee für den 10. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin und dem 13. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung in Düsseldorf vom 24. bis 27. Juni 2014; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: Zeitschrift für Palliativmedizin, Der Schmerz, Palliative Care Research and Treatment, Journal of Pain and Symptom Management, BMJ Supportive & Palliative

Care, Health Policy, Palliative Medicine; Ordentliches Mitglied im Promotionsausschuss 4.2.1 der Medizinischen Hochschule Hannover; Ordentliches Mitglied im Promotionsausschuss 4.2.1 der Medizinischen Hochschule Hannover.

Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.): Reviewtätigkeiten: BMC Fam Pract, und für DEGAM Kongressbeiträge; Mitglied im Demenznetz Hannover; Mitglied im Prüfungsausschuss des Studienganges Public Health, MH.

Bleidorn, Jutta (Dr. med.): Leitung des Netzwerkes "Klinische Studien in der Allgemeinmedizin" (DFG); Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: BMC Family Practice; Zeitschrift für Allgemeinmedizin.

Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.): Mitglied der Arbeitsgruppe IT-Infrastruktur und Qualitätsmanagement der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF)e.V.; Mitglied des Vorstandes des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes Demenzen.

Müller-Mundt, Gabriele (Dr. PH, MA Soz.): Mitarbeit als Expertin an der Arbeitsgruppe Tumorschmerz für die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer Krebserkrankung; Mitglied der Expertenarbeitsgruppe des Deutschen Netzwerks für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP) zur Entwicklung des Expertenstandards "Management chronischer Schmerzen in der Pflege"; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: BMC Geriatrics; Der Schmerz; Pflege und Gesellschaft; Patient Education and Counseling; The Lancet.

Klindtworth, Katharina: Mitarbeit in der Arbeitsgruppe "Qualitative Medizin des DNVH (Dt. Netzwerk Versorgungsforschung)"; Mitarbeit bei DGP Land Niedersachsen - Fachreferat "Konzeptuelle Fragen und Entwicklung in der Hospiz- und Palliativversorgung".

Lingner, Heidrun (Dr. med., M.P.H.): Mitglied Netzwerk Lehre - Medizinische Hochschule Hannover; Mitglied Promotionskommission zur Erlangung des Titels Dr. PH - Medizinische Hochschule Hannover.

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Ulla Walter

Tel.: 0511/532-8076 • E-Mail: Walter.Ulla@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/epi.html

■ Keywords: Epidemiologie, Public Health, Sozialmedizin, Gesundheitssystemforschung, Gesundheitsökonomie

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 gesundheitlichen 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 Förderungsschwerpunktes 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 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

MEER - Merkmale einer guten und erfolgreichen Reha-Einrichtung.

Hintergrund und Ziele

Ein wichtiger Ausgangspunkt für Studien zur Versorgungsforschung ist die Darstellung von Unterschieden in der Qualität der Versorgung zwischen verschiedenen Institutionen. Im Bereich der medizinischen Rehabilitation hat die Deutsche Rentenversicherung als wichtigster Leistungsträger ein beispielhaftes, umfassendes Qualitätssicherungsprogramm entwickelt. Es ermöglicht u.a., Unterschiede in der Versorgungsqualität zwischen Rehaeinrichtungen darzustellen. Aufgrund bisher durchgeführter Studien ist davon auszugehen, dass Personen mit vergleichbarem Bedarf an rehabilitativen Leistungen unterschiedliche Leistungspakete erhalten und unterschiedliche Erfolgswahrscheinlichkeiten aufweisen in Abhängigkeit von der jeweiligen Rehaeinrichtung, der sie zugeordnet wurden. Zum Beispiel hat eine solche Analyse bedeutsame Unterschiede zwischen den Rehaeinrichtungen im Rehaerfolg von Menschen mit chronischen Rückenschmerzen aufgezeigt, die unabhängig von den Ausgangsmerkmalen der Betroffenen sind.

Das finanziell von der Deutschen Rentenversicherung Bund geförderte Projekt MeeR - Merkmale einer erfolgreichen Rehaeinrichtung - zielte darauf, empirisch fundierte Hypothesen zu entwickeln, wie sich diese Unterschiede im Rehabilitationserfolg erklären lassen. Dabei fokussierten wir insbesondere jene Merkmale von Rehaeinrichtungen, die als komplexe bzw. „weiche“ Faktoren gelten, wie die Einrichtungsphilosophie, die Einrichtungsatmosphäre, den

Modus der Teamarbeit oder die Rehabilitandenorientierung.

Methodisches Vorgehen

Kern des Projekts war ein Vergleich von Rehaeinrichtungen mit im Mittel unterdurchschnittlichem bzw. überdurchschnittlichem Erfolg – verstanden als die Summe des Rehabilitationserfolges der Rehabilitanden/innen. Für diese Hauptstudie des Projektes wurde ein qualitatives Forschungsdesign gewählt. Die Stichprobe bestand aus sechs, basierend auf einer quantitativen Analyse ausgewählten Rehaeinrichtungen der Bereiche Orthopädie und Kardiologie. Sie stellten eine Auswahl aus den oberen bzw. unteren 10% der in eine Rangreihe gebrachten Rehaeinrichtungen dar (League-Table nach statistischer Fall-Mix-Adjustierung). In jeder dieser sechs Einrichtungen hat eine einwöchige Visitation durch zwei Projektmitarbeiterinnen stattgefunden. Im Rahmen der Visitationswochen wurde eine Kombination verschiedener Erhebungsmethoden angewendet: Interviews mit Leitungskräften, Gruppendiskussionen mit Rehabilitanden/innen und mit Mitarbeitern/innen sowie begleitende Beobachtungen von Rehabilitanden/innen und Mitarbeiter/innen. Zur Auswertung erfolgte in einem ersten Schritt eine zusammenfassende qualitative Inhaltsanalyse. Daraufhin wurden einrichtungsbezogene Fallvignetten erstellt, die als Grundlage einer nachfolgenden themenspezifischen vergleichenden Analyse zwischen den im Mittel als unterdurchschnittlich bzw. überdurchschnittlich erfolgreich definierten Reha-Einrichtungen dienten. Ziel des Vergleichs war es, Unterscheidungsmerkmale zu identifizieren. Die Ergebnisse der vergleichenden Analyse mündeten in die Entwicklung von Hypothesen zur Erklärung für bestehende Qualitätsunterschiede zwischen Rehaeinrichtungen. Die Kombination aus verschiedenen Erhebungs- und Auswertungsmethoden entspricht einer qualitativen Triangulation, die auf das Ergreifen möglichst vielfältiger Perspektiven auf den Untersuchungsgegenstand zielt.

Ergebnisse

Die thematische Gegenüberstellung der Einrichtungen ergab folgende, vergleichsrelevante Kategorien: interdisziplinäre Zusammenarbeit, Aushandlung von Behandlung (dargestellt am Beispiel von Therapiezielvereinbarungen) sowie Gestaltung des Reha-Angebotes mit Blick auf die Rehabilitanden/innen und auf die Mitarbeiter/innen. Unter analytischen Gesichtspunkten sind die Kategorien mit Blick auf Hierarchieformen, professionelles Selbstverständnis, Partizipationsoptionen und konzeptionelle Vorgehensweisen ergründet worden. Die Ergebnisse zu zwei der drei Kategorien – interdisziplinäre Zusammenarbeit und Therapiezielvereinbarungen – werden im Folgenden kurz skizziert.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Mit dem Thema der interdisziplinären Zusammenarbeit wurde ein zentraler Aspekt der Gestaltung von Arbeitsprozessen während der stationären Rehabilitation aufgegriffen. Im Mittelpunkt der Auswertung zu dieser Kategorie stand folgende Kernfrage: Wie gestaltet sich die interdisziplinäre Zusammenarbeit als Ausdruck von Partizipation der Mitarbeiter/innen unterschiedlicher Berufsgruppen und Professionen im Prozess der Umsetzung des Rehabilitationsangebotes? Erkennbar war eine differente Gestaltung interdisziplinärer Teambesprechungen. Sie drückte sich sowohl auf der Ebene der Repräsentanz – Stellvertreterprinzip vs. (rotierende) Teilnahme aller/einzelner Mitarbeiter/innen – als auch auf der Ebene des Ausmaßes an Wechselseitigkeit interdisziplinärer Interaktion innerhalb der Teamsitzungen aus. Erkennbar waren zudem unterschiedlich wahrgenommene und gelebte ärztliche Rollen. Auch wenn sich in allen Einrichtungen eine ärztliche Dominanz in Bezug auf Verantwortlichkeiten fand, erschien diese Dominanz in den im Mittel unterdurchschnittlich erfolgreichen Einrichtungen strikter und umfassender. In den überdurchschnittlich erfolgreichen Einrichtungen verlagerten sich dagegen Verantwortlichkeiten auf unterschiedliche berufliche Bereiche bzw. Personen, was sich in der Art und Weise interdisziplinärer Zusammenarbeit widerspiegelte. Ferner gab es Hinweise für Unterschiede in der Wertschätzung interdisziplinärer Teambesprechungen durch leitende Mitarbeiter/innen: auf der einen Seite eine ausdrückliche Wertschätzung der Weiterentwicklungspotentiale interdisziplinärer Zusammenarbeit, auf der anderen Seite eine geringere Würdigung von Räumen interdisziplinärer Zusammenarbeit – explizit interdisziplinärer Teambesprechungen. Beispielhaft soll für die Kategorie interdisziplinärer Zusammenarbeit die aus den aufgezeigten Ergebnissen abgeleitete Hypothese aufgeführt werden: Eine berufsgruppenübergreifende Verteilung von Verant-

wortung sowie (die Idee einer) kontinuierlichen Weiterentwicklung einer Teilhabe von Akteuren/innen verschiedener Berufsgruppen an Reha-Prozessen und eine weniger ausgeprägte Dominanz der ärztlichen Rolle stärkt das Ausmaß der Wechselseitigkeit interdisziplinärer Zusammenarbeit, reduziert das Misslingen interdisziplinärer Zusammenarbeit und fördert neue Ansätze der Gestaltung von Reha-Prozessen.

Therapiezielvereinbarungen

Mit dem Thema der Therapiezielvereinbarungen wurde ein zentraler Aspekt der Art und Weise von Aushandlung der Behandlung während der stationären Rehabilitation aufgegriffen, mit folgender Kernfrage: Wie gestaltet sich die Aushandlung von Behandlung – dargestellt am Beispiel von Therapiezielvereinbarungen – als Ausdruck von Partizipation der Rehabilitanden/innen und von Bildern der Mitarbeiter/innen über Rehabilitanden/innen? Therapieziele wurden in den unterdurchschnittlich erfolgreichen Einrichtungen ohne substanzielles Ausmaß an Teilhabe der Rehabilitanden/innen festgelegt, Hinweise auf Aspekte von Teilhabe fanden sich dagegen in den überdurchschnittlich erfolgreichen Einrichtungen. Unterschiede zwischen den different erfolgreichen Einrichtungen wurden offenkundig in der Betrachtung von Therapiezielvereinbarungen jenseits von Gesprächen zwischen Ärzten/innen und Rehabilitanden/innen, d.h. im Rahmen therapeutischer Zusammenhänge (z.B. in der Physiotherapie). Diesbezüglich lag die Spannweite zwischen der Abfrage von Zielen (hier in einer Einzelanwendung) und der gemeinschaftlichen Erörterung von Zielen im Kontext einer Gruppenanwendung. Der unterschiedliche Grad an Partizipation von Rehabilitanden/innen ging wiederum mit unterschiedlichen professionellen bzw. beruflichen Selbstverständnissen sowie mit andersartigen Bildern von Rehabilitanden/innen einher. So konnten sich die professionellen Akteure/innen beispielsweise als diejenigen verstehen, die über das „relevante“ Wissen verfügen und folglich Verhaltensvorgaben formulieren – was zu einem geringeren Grad an Partizipation führt – oder aber als diejenigen, die die Aufgabe haben, Rehabilitanden/innen in ihrem jeweils individuellen Prozess der Suche nach bestmöglichen Wegen zu unterstützen – was einen größeren Teilhabegrad eröffnet.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Das Projekt hat verschiedene Merkmale und ihre Zusammenhänge aufgezeigt, die Unterschiede im Rehaerfolg auf Einrichtungsebene bedingen können. Es verweist auf Unterschiede in Prozessen, in der Zusammenarbeit, in der Aushandlung von Entscheidungen und im Einbezug von Mitarbeitern/innen und Rehabilitanden/innen, die u.a. mit unterschiedlichen Haltungen, Hierarchien und Selbstverständnissen der am Rehaprozess beteiligten Akteure/innen zusammenhängen. Die im Rahmen der Studie als erfolgsrelevant identifizierten Merkmale sowie die sich daran anschließenden Hypothesen bedingen einander. So ist beispielsweise davon auszugehen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Art und Weise interdisziplinärer Zusammenarbeit und dem Modus der Therapiezielvereinbarung gibt. Eine veränderte, die Kompetenzen der Akteure und Akteurinnen unterschiedlicher Berufsgruppen wertschätzende interdisziplinäre Zusammenarbeit stellt eine Voraussetzung für eine Beförderung partizipativ orientierter Therapiezielvereinbarungen dar, die es gleichermaßen im ärztlichen wie auch im therapeutischen Bereich zu verwirklichen gilt.

Neben Schlussfolgerungen für die Reha-Praxis – z.B. die Etablierung interdisziplinärer Teamsitzungen, an denen alle Akteure/innen des Teams teilhaben können – und die Aus-, Fort- und Weiterbildung – z.B. die Durchführung interdisziplinärer Fortbildungen – gilt es, nächste Forschungsschritte zu überdenken. U.a. sollen die in der Studie erarbeiteten, empirisch begründeten Hypothesen über Merkmale erfolgreicher Einrichtungen medizinischer Rehabilitation auf der Grundlage von Studiendesigns, die Aussagen über statistische Repräsentativität zulassen, überprüft werden.

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.), Brandes Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., M.P.H.); Förderung: DRV Bund

Weitere Forschungsprojekte

Diagnose der Arteriosklerose: Welchen medizinischen Nutzen hat der Nachweis der asymptomatischen Arteriosklerose?

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Arzt, M.P.H.); Förderung: DIMDI

Perioperative Antibiotikaprophylaxe in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Gabe und der Art der Gefäßprothesen

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Arzt, M.P.H.); Förderung: DIMDI

PSYGIENE - verhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion: eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr.), MHH, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Förderung: BMBF

SPIRR-CAD - Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risks in Coronary Artery Disease - a randomised controlled trial

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Beutel, Manfred E. (Prof. Dr. med.), Mainz, Buss, Ullrich (Dr. med.), Göttingen, Deter, Hans-Christian (Prof. Dr. med.) Berlin, Fritzsche, Kurt (PD Dr. med.), Freiburg, Hellmich, Martin (PD Dr.), Köln; Förderung: DFG

InterQuality 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), Università degli Studi di Catania (UniCT), Urban Institute Washington (UI), Yirk Health Economics Consortium Ltd (YHEC), Sopharm Sp. z o. o (SPH), Standing Committee of European Doctors (CPME), European Patients' Forum (EPF); Förderung: EU

CHERH - Centre for Health Economics Research Hannover

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.), Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Kooperationspartner: Graf von der Schulenburg, Johann-Matthias (Prof. Dr. rer. pol.), Leibniz-Universität Hannover, P. Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), MHH, Tobias Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH, Zeidler, Jan (Dr.), Leibniz-Universität Hannover; Förderung: BMBF

Kooperation im Bereich der Gesundheitsökonomie und der Gesundheitssystemforschung

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.), Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: AOK

Kosten einer HCV-Infektion

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: Deutsche Leberstiftung

Gesundheitsökonomische Bewertung standardisierter Patientenschulungen in der medizinischen Rehabilitation unter Berücksichtigung der Anforderungen der Qualitätsprogramme der DRV

■ Projektleitung: Brandes Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., M.P.H.); Förderung: DRV Bund

EndoHealthCare - Qualitative Untersuchungen zur Lebensqualität und Versorgung von Frauen mit Endometriose

■ Projektleitung: Brandes Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., M.P.H.); Förderung: BMBF

Aktualisierung der Reha-Therapie-Standards

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Institut für Qualitätsmanagement,

Universitätsklinikum Freiburg; Förderung: DRV Bund

Geriatriekonzept für Baden-Württemberg - aktuelle Situation und Anforderungen an die ambulante Versorgung und an eine zukunftsweisende Weiterentwicklung

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Institut für Gerontologie an der TU Dortmund; Förderung: Ministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Senioren Baden-Württemberg

INSIST – Studie zur Evaluation der Wirksamkeit einer internetbasierten „Soziale Normen“-Intervention zur Prävention und Reduktion von Substanzkonsum bei Studierenden in vier Regionen Deutschlands

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie Bremen; Förderung: BMG

GESA - Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer Responsiveness des Gesundheitssystems aus der Public-Health-Perspektive

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Universität Osnabrück, Jade Universität, Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Bewertung von Informationsmaterialien zur Förderung der Informierten Entscheidung in der Krebsfrüherkennung. Phase III

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung; Förderung: BMG

Patientenuniversität

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Zahlreiche Institute und Kliniken der MHH; Förderung: Eigenmittel

Gesundheitsbildung in Betrieben durch die rollende Patientenuniversität

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.), Seidel, Gabriele (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Patientenuniversität der MHH, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

ELYA - Ethics Literacy in Adolescents and Young Adults. Konzeptentwicklung und -evaluation für eine Ethik-Universität am Beispiel des Themas Regenerative Medizin

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie in der Medizin der MHH, Patientenuniversität der MHH, REBIRTH das DFG-Exzellenzcluster REBIRTH – "From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy"; Förderung: BMBF

SHILD - Struktur- und Bedarfsanalyse im Rahmen des Forschungsprojektes „Gesundheitsbezogene Selbsthilfe in Deutschland – Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven“

■ Projektleitung: Seidel, Gabriele (Dr. rer. biol. hum.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Medizinische Soziologie, Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Seminar für Sozialpolitik, Universität zu Köln; Förderung: BMG

Patientensicht auf Therapie, Therapieerwartung und Akzeptanz von Therapien und mögliche Nebenwirkungen

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Förderung: Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Nutzertesting für die Durchführung von Gesundheitsinformationen

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Patientuniversität der MHH; Förderung: IQWiG

Bedürfnisse und Sichtweisen von Menschen am Lebensende und ihren Angehörigen besser verstehen: Eine qualitative Studie am Beispiel von Menschen mit unheilbarer Lungenerkrankung

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung Palliativmedizin; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

ELFOP - End of Life Care. Gebrechliche alte Menschen in der Hausarztpraxis-eine qualitative Längsschnittstudie zu Bedürfnissen und Versorgungsangeboten am Lebensende

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin, MHH; Förderung: BMBF

Physiotherapie in der Palliativversorgung

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Förderung: Jackstädt Stiftung

Understanding the needs of older patients with severe failure in the last phase of life

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Oster, Peter (Prof. Dr.), Bethanien Krankenhaus, Geriatriisches Zentrum, Heidelberg, Hager, Klaus (Prof. Dr.), Klinik für Geriatrie der Henriettenstiftung Hannover; Förderung: Robert-Bosch-Stiftung

Originalpublikationen

Amelung VE, Knieps F, Wolf S. Die Gesundheitsversorgung in schwer zu versorgenden Regionen - Grundlagen, Definition, Problemanalyse. Gesundheits- und Sozialpolitik 2013;67(6):8-19

Amelung V, Wolf S. Innovationsförderung in der GKV. Gesundheits- und Sozialpolitik 2013;67(2):111-117

Amelung VE. Es fehlt noch die notwendige Dynamik. Monitor Versorgungsforschung 2013;6(1):6-10

Amelung VE, Barz S, Wolf S. Potenziale der Integrierten Versorgung - Blick über die Sektorenmauern. KU-Gesundheitsmanagement 2013;10(4):45-47

Amelung VE, Jensen S, Krauth C, Wolf S. Pay-for-Performance: Märchen oder Chance einer qualitätsorientierten Vergütung? . Gesundheit und Gesellschaft: Wissenschaft 2012;16(2):7-15

Amelung VE, Turina B, Wolf S. Medical-Apps auf dem Vormarsch - Chance für eine effizientere und effektivere Gesundheitsversorgung. KU-Gesundheitsmanagement: special 2013;(2):8-11

Amelung VE, Wolf S. Erfolgskriterien für die indikationsbezogene Integrierte Versorgung. Public Health Forum 2013;21(1):15.e1-15.e3

Amelung VE, Wolf S. Medizinische Versorgungszentren-eine Idee setzt sich durch. Public Health Forum 2013;21(1):21.e1-21.e3

Amelung VE, Wolf S, Krauth C. Integrierte Versorgungsverträge und Kassenwettbewerb. Public Health Forum 2013;21(4):6.e1-6.e3

Bitzer EM, Mehrer L, Petrucci M, Hussein R, Micheelis W, Süßlin W, Dierks ML. Zufriedenheit mit der zahnärztlichen Versorgung aus Perspektive der Patienten - Der Zahn-ZAP-V1. Gesundheitswesen 2013;75(6):e59-e68

Bramesfeld A, Moock J, Kopke K, Büchtemann D, Kästner D, Radisch J, Rössler W. Effectiveness and efficiency of assertive outreach for Schizophrenia in Germany: study protocol on a pragmatic quasi-experimental controlled trial. BMC Psychiatry 2013;13(1):56

Brandes I, Niehues C. Rehabilitationsziele in ärztlichen Entlassungsberichten und in Patientenfragebogen - am Beispiel von Endometriose-Patientinnen. Rehabilitation 2014;53(1):8-16

Dreier M, Borutta B, Seidel G, Kreusel I, Töppich J, Bitzer EM, Dierks ML, Walter U. Development of a comprehensive list of criteria for evaluating consumer education materials on colorectal cancer screening. BMC Public Health 2013;13(1):843

Finck S, Nöcker G, Wildner M, Walter U. Präventive Maßnahmen transferieren - In Versorgungspraxis überführen. Gesundheitswesen 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1347252

Franklin JM, Rassen JA, Ackermann D, Bartels DB, Schneeweiss S. Metrics for covariate balance in cohort studies of causal effects. Stat Med 2013;DOI: 10.1002/sim.6058

Gensichen J, Petersen JJ, Von Korff M, Heider D, Baron S, König J, Freytag A, Krauth C, Gerlach FM, König HH. Cost-effectiveness of depression case management in small practices. Br J Psychiatry 2013;202:441-446

- Hantke T, Neumann K, Wolf S, Amelung VE. Betriebliches Gesundheitsmanagement - Baustein einer erfolgreichen Unternehmensstruktur. *Impulse* 2013;(79)10-11
- Hirschberg I, Seidel G, Strech D, Bastian H, Dierks ML. Evidence-based health information from the users' perspective - a qualitative analysis. *BMC Health Serv Res* 2013;13(1):405
- Huisman Menno V, Lip Greg YH, Diener Hans C, Dubner Sergio J, Halperin Jonathan L, Ma Chang S, Rothman Kenneth J, Teutsch Christine, Zint Kristina, Ackermann Diana, Clemens Andreas, Bartels Dorothee B. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: A global registry program on long-term oral anti-thrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014;167(3):329-334
- Hussein RJ, Schneller T, Dierks M-L, Walter U. Establishment of prevention: What do dentists in northern Germany suggest? *Gesundheitswesen* 2013;75(11):e156-e162
- Hussein RJ, Schneller T, Walter U. Preventive activity of dentists and its associations with dentist and dental practice characteristics in northern Germany. *J Public Health* 2013;21(5):455-463
- Hussein RJ, Walter U, Schneller T. Ausübung und Ausbau der Prophylaxe in deutschen Zahnarztpraxen: ein Vergleich der Ergebnisse von 2000 und 2009. *DZZ* 2013;68(1):30-37
- Jürgensen M, Patzelt C, Meyer T. „Dass man also frei bleibt, aber immer das Gefühl hat: Da ist diese Haltestange, die ich brauch“. *Pschiatrische Praxis* 2014;41:29-36
- Kleine-Budde K, Müller R, Kawohl W, Bramesfeld A, Mook J, Rössler W. The cost of depression - a cost analysis from a large database. *J Affect Disord* 2013;147(1-3):137-143
- Klindtworth K, Schneider N, Radbruch L, Jünger S. Versorgung am Lebensende: Haltungen und Einstellungen in der Bevölkerung. *Z Palliativmedizin* 2013;14(1):22-28
- Krauth C, Liersch S, Sterdt E, Henze V, Röbl M, Walter U. Gesundheitsökonomische Evaluation der Gesundheitsförderung - am Beispiel „fit für pisa“. *Gesundheitswesen* 2013;75(11):742-746
- Liersch S, Henze V, Sterdt E, Sayed M, Röbl M, Schnitzerling J, Suermann T, Mayr E, Krauth C, Walter U. Effektivität und Kosteneffektivität täglichen Schulsports in der Grundschule – das Projekt „fit für pisa“. *Gesundheitswesen*;DOI: 10.1055/s-0032-1331251
- Meyer T, Gutenbrunner C, Kiekens C, Skempes D, Melvin JL, Schedler K, Imamura M, Stucki G. ISPRM discussion paper: Proposing a conceptual description of health-related rehabilitation services. *J Rehabil Med* 2014;46(1):1-6
- Meyer T, Richter S, Raspe H. Agreement between pre-post measures of change and transition ratings as well as then-tests. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:52-2288-13-52
- Patzelt C, Deitermann B, Heim S, Lupp K, Stahmeyer J, Krauth C, Theile G, Hummers-Pradier E, Walter U. Der präventive Hausbesuch als zugehende Präventionsmaßnahme im Alter – Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen. *Gesundheitswesen* 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1337914
- Prast J, Oppelt P, Shamiyeh A, Shebl O, Brandes I, Haas D. Costs of endometriosis in Austria: a survey of direct and indirect costs. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(3):569-576
- Radisch J, Büchtemann D, Kästner D, Kopke K, Mook J, Rössler W, Bramesfeld A. Eine literatur- und expertengestützte Analyse der Versorgungspraxis von depressiv erkrankten Menschen in Deutschland. *Psychiatr Prax* 2013;40(5):252-258
- Rauch A, Fekete C, Cieza A, Geyh S, Meyer T. Participation in physical activity in persons with spinal cord injury: a comprehensive perspective and insights into gender differences. *Disabil Health J* 2013;6(3):165-176
- Remmers H, Walter U. Altersbilder bei Gesundheitsberufen - einige neuere Befunde. *Psychotherapie im Alter* 2013;10(38/2):267-278
- Sayed M, Liersch S, Windel I, Krauth C, Altgeld T, Walter U. Schulentwicklung durch Gesundheitsmanagement: Kennzahlentoolbox als Qualitätssicherungsinstrument für Selbstevaluation an Schulen. *Gesundheitswesen* 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1334891
- Schneider AM, Klases B, Jennerwein C, Amelung VE, Thoma R. Sektorübergreifende schmerzmedizinische Versorgung. *Der Algesiologikum-Verband. Schmerz* 2013;27(2):166-173
- Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, Manns MP, Klemptauer J, Kleine M. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl* 2013;19(11):1252-1261
- Stahmeyer JT, Schauer S, Rossol S, Wedemeyer HH, Wirth D, Bianic F, Krauth C. Cost-effectiveness of Triple Therapy with Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Patients in Germany. *JHEOR* 2013;1(3):239-253
- Stamer M, Schmacke N, Richter P. Noncompliance: A never-ending story. Understanding the perspective of patients with rheumatoid arthritis. *Forum Qual Sozialforschung* 2013;14(3):Art. 7
- Stegbauer C, Goetz K, Bauer E, Bestmann B, Ruprecht T, Szecsenyi J, Bramesfeld A. What contributes to good patient outcomes in the home treatment of the severely mentally ill: study protocol of a multi-centre analysis. *BMC Psychiatry* 2013;13(1):283
- Sterdt E, Liersch S, Walter U. Correlates of physical activity of children and adolescents: A systematic review of reviews. *Health Education Journal* 2014;73(1):72-89
- Sterdt E, Pape N, Kramer S, Urban M, Werning R, Walter U. Do preschools differ in promoting children's physical activity? An instrument for the assessment of preschool physical activity programmes. *BMC Public Health* 2013;13(1):795
- Sterdt E, Pape N, Kramer S, Urban M, Werning R, Walter U. Körperliche Aktivität von Kindern in KiTas mit und ohne Bewegungskonzept - eine Mixed-Methods-Studie. *Public Health Forum* 2013;21(2):24.e1-24.e3
- Stöckel S, Walter U. Prävention im 20. Jahrhundert. Grundriss und Prolog. In: Stöckel S, Walter U. (Hrsg.) *Prävention im 20. Jahrhundert.*

Historische Grundlagen und aktuelle Entwicklungen in Deutschland. Weinheim: Juventa 2002, S. 11-25. Reprint: Zeitgeschichte der Vorsorge. Materialien zum Thema des Heftes. In: Zeithistorische Forschungen/Studies in Contemporary History, Online-Ausgabe 2013; 10(3): <http://www.zeithistorische-forschungen.de/16126041-Material-3-2013>

Ungewitter C, Böttger D, El-Jurdi J, Kilian R, Losert C, Ludwig K, Steinkohl V, Bramesfeld A. Struktur und Kooperation in der Versorgung psychisch Kranker. *Nervenarzt* 2013;84(3):307-314

Walter U, Jahn I. Zielgruppen erreichen - Zugangswege gestalten. *Gesundheitswesen* 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1334940

Walter U, Stöckel S. Prävention und ihre Gestaltung vom Kaiserreich bis zur Jahrtausendwende. Zusammenfassung und Ausblick. In: Stöckel S, Walter U. (Hrsg.) Prävention im 20. Jahrhundert. Historische Grundlagen und aktuelle Entwicklungen in Deutschland. Weinheim: Juventa 2002, S. 273-299. Reprint: Zeitgeschichte der Vorsorge. Materialien zum Thema des Heftes. In: Zeithistorische Forschungen/Studies in Contemporary History, Online-Ausgabe 2013; 10(3): <http://www.zeithistorische-forschungen.de/16126041-Material-3-2013>

Willms G, Bramesfeld A, Pottkämper K, Broge B, Szecsenyi J. Aktuelle Herausforderungen der externen Qualitätssicherung im deutschen Gesundheitswesen. *Z Fortbild Evid Qual Gesundheitswes* 2013;107(8):523-527

Wrede-Sach J, Voigt I, Diederichs-Egidi H, Hummers-Pradier E, Dierks ML, Junius-Walker U. Decision-making of older patients in context of the doctor-patient relationship: a typology ranging from „self-determined“ to „doctor-trusting“ patients. *Int J Family Med* 2013;2013:478498

Zeidler J, Prenzer A, Amelung V, Krauth C, von der Schulenburg J-M G. Gesundheitsökonomische Forschung in Hannover - das Center for Health Economics Research Hannover (CHERH). *Public Health Forum* 2013;21(4):23.e1-23.e3

Buchbeiträge, Monografien

Amelung VE. *Healthcare Management: Managed Care Organisations and Instruments*. Heidelberg: Springer, 2013. (Springer Texts in Business and Economics)

Bramesfeld A, Amelung VE. Integrierte Versorgung und Kontinuität in der Versorgung psychisch kranker Menschen. In: Rössler W, Kawohl W[Hrsg.]: *Soziale Psychiatrie: das Handbuch für die psychosoziale Praxis; Band 2*. Stuttgart: Kohlhammer, 2013. S. 150-161

Deimel D, Ku A, Ossege M, Turina B, Amelung VE. Entlassmanagement aus dem Krankenhaus als Brücke für ein bergreifendes Versorgungsmanagement. In: Rebscher H, Altena D, Deutsch-Schweizerische Gesellschaft für Gesundheitspolitik[Hrsg.]: *Versorgungsmanagement in Gesundheitssystemen*. Heidelberg: Medhochzwei, 2013. S. 129-145 (Gesundheitsmarkt in der Praxis; 5)

Dierks ML. Effekte, Perspektiven und Grenzen der Patienten- und Bürgerbeteiligung im Gesundheitswesen aus wissenschaftlicher Sicht. In: Weatherly JN[Hrsg.]: *2. DGBV-Zukunftskongress: Patienten- und Bürgerbeteiligung im Gesundheitswesen. Effekte, Perspektiven*

und Grenzen. Borsdorf an der Parthe: winterwork, 2013. S. 36-48

Dierks ML. Die Patientenuniversität: Krankheit als Lerngegenstand. In: Mittel D[Hrsg.]: *Krankheit: Lernen im Ausnahmezustand?: Brustkrebs und Herzinfarkt aus interdisziplinärer Perspektive; mit Online-Material für Fachleute*. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2013. S. 355-365

Dierks ML, Seidel G. Gesundheitskompetenz fördern - Souveränität der Bürger und Patienten im Gesundheitswesen stärken. In: Pundt J[Hrsg.]: *Patientenorientierung: Wunsch oder Wirklichkeit? 1. Aufl.*Bremen: Apollon Univ. Press, 2014. S. 153-171

Dreier M. Quality Assessment in Meta-Analysis. In: Doi S, Williams GM[Hrsg.]: *Methods of Clinical Epidemiology*. Berlin: Springer, 2013. S. 213-228 (Springer Series on Epidemiology and Public Health)

Dreier M, Borutta B, Walter U. Wie gut sind Informationsmaterialien zur Koloskopie als Methode zur Krebsfrüherkennung von Darmkrebs? In: *Gesundheit Berlin-Brandenburg[Hrsg.]: Dokumentation 18. Kongress Armut und Gesundheit. Brücken bauen zwischen Wissen und Handeln - Strategie der Gesundheitsförderung*. CD-ROM/Berlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2013.

Franz M, Meyer T. Lebensqualität. In: Rössler W, Kawohl W[Hrsg.]: *Soziale Psychiatrie: das Handbuch für die psychosoziale Praxis; Band 1*. Stuttgart: Kohlhammer, 2013. S. 258-268

Heim S, Theile G, Schmiemann G, Deitermann B, Patzelt C, Walter U, Hummers-Pradier E. Präventive Hausbesuche für ältere Menschen: Was versteckt sich hinter diesem Konzept? Für wen kommen sie in Frage? In: Kalitzkus V, Wilm S[Hrsg.]: *Familienmedizin in der hausärztlichen Versorgung der Zukunft. 1., neue Ausg.*Düsseldorf: Düsseldorf University Press Dup, 2013. S. 289-298

Kuhlmann A, Lüders S, Franke A, Hampel S, Naegel G, Schmidt W, Patzelt C, Pfefferkorn C, Walter U. Personalbedarf in der Altenhilfe und Altenpflege in Baden-Württemberg. Expertise unter Berücksichtigung des Bedarfs an nicht-medizinischen Fachkräften mit akademischer Qualifikation. Stuttgart: Kommunalverband Jugend und Soziales Baden-Württemberg, 2013.

Lux R. Geschlechterspezifische Aspekte bei der Rauchprävention. In: Miemietz B[Hrsg.]: *Medizin und Geschlecht: Perspektiven für Lehre, Forschung Krankenversorgung*. 1. Aufl.Lengerich [u.a.]: Pabst, 2013. S. 168-171

Meyer M. Nutzerbewertung von Gesundheitsinformationen über gesundes Altern. München: Grin, 2013. (Patientenorientierung und Gesundheitskompetenz; 10)

Meyer T, Brandes I, Zeisberger M, Stamer M. Merkmale einer erfolgreichen Reha-Einrichtung: Hintergrund und Vorgehen im Projekt MeeR. In: Arbeitskreis Klinische Psychologie in der Rehabilitation Fachgruppe der Sektion Klinische Psychologie im Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen eV[Hrsg.]: (Selbst-) Konzepte bei veränderten Lebensbedingungen: vom 11. - 13.10.2013 im Bildungszentrum Erkner. Berlin: Dt. Psychologen-Verl., 2013. S. 66-79

Meyer T, Quittan M, Rauch A. Die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). In: Fialka-Moser V[Hrsg.]: Kompendium Physikalische Medizin und Rehabilitation: diagnostische und therapeutische Konzepte. 3., überarb. und erw. Aufl. Wien u.a.: Springer, 2013. S. 107-126

Neusser S, Bitzer E M, Mieth I, Krauth C. Medizinische Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Minocyclin/Rifampicin-beschichteten zentralvenösen Kathetern zur Prävention von Blutbahninfektionen bei Patienten in intensivmedizinischer Betreuung. Köln: dimdi, 2012. (HTA-Bericht; 123)

Patzelt C, Deitermann B, Heim S, Krauth C, Theile G, Hummers-Pradier E, Walter U. Zielgruppengerechte Ansprache und Zugangswege im Alter - das Projekt „Ältere gezielt erreichen“. In: Finck S, Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung[Hrsg.]: Lebensphase Alter gestalten - Gesund und aktiv älter werden: Nutzen und Praxis verhaltens- und verhältnisbezogener Prävention; KNP-Tagung in Zusammenarbeit mit dem BZgA-Arbeitsschwerpunkt »gesund und aktiv älter werden« am 22. und 23. Mai 2012 in Bonn. Köln: BZgA, 2013. S. 54-61 (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; 45)

Rauch A, Meyer T. Die Implementierung der ICF in das Rehabilitationsmanagement - ein Fallbeispiel. In: Fialka-Moser V[Hrsg.]: Kompendium Physikalische Medizin und Rehabilitation: diagnostische und therapeutische Konzepte. 3., überarb. und erw. Aufl. Wien u.a.: Springer, 2013. S. 127-153

Seidel G, Schneider N, Möller S, Walter U, Dierks ML. Patientengerechte Gesundheitsversorgung für Hochbetagte: Anforderungen aus der Sicht älterer und hochaltriger Menschen. Stuttgart: Kohlhammer, 2013.

Walter U. Gesund und aktiv älter werden - die Lebensphase Alter gestalten. In: Finck S, Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung[Hrsg.]: Lebensphase Alter gestalten - Gesund und aktiv älter werden: Nutzen und Praxis verhaltens- und verhältnisbezogener Prävention; KNP-Tagung in Zusammenarbeit mit dem BZgA-Arbeitsschwerpunkt »gesund und aktiv älter werden« am 22. und 23. Mai 2012 in Bonn. Köln: BZgA, 2013. S. 14-23 (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; 45)

Walter U, Krugmann CS. Gesundheit im Alter!? In: LVGF SH[Hrsg.]: Weiter wie gewohnt? Wohnen im Alter: Dokumentation der Regionalkonferenz Schleswig-Holstein am 26.09.2012. Kiel: Landesvereinigung für Gesundheitsförderung in Schleswig-Holstein e.V., 2013. S. 12-16

Walter U, Krugmann CS. Rationierung: Realität in der Versorgung älterer Menschen. In: Bäcker G, Heinze RG, Naegele G[Hrsg.]: Soziale Gerontologie in gesellschaftlicher Verantwortung; [Festschrift für Gerhard Naegele]. Wiesbaden: Springer VS, 2013. S. 269-283

Walter U, Reuter D. Verdeckte und offene Rationierung in der Versorgung älterer Menschen - Probleme und Lösungsansätze. In: AOK Baden-Württemberg[Hrsg.]: Gesund alt werden. Rehabilitation maßgeschneidert. Berlin: Aka, 2013. S. 79-95 (Reha konkret; 1)

Herausgeberschaften

Amelung VE, Hess R, Koschorrek R, Lang T, Quodt H, Schwartz FW, Scriba PC[Hrsg.]: Versorgung gemeinsam gestalten, aber wie? Haar: MSD, 2013. 182 S.

Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung Finck S, Köster M, Linden S, Nöcker G, Pawils S, Plaumann M, Walter U[Hrsg.]: Lebensphase Alter gestalten - Gesund und aktiv älter werden. Nutzen und Praxis verhaltens- und verhältnisbezogener Prävention; KNP-Tagung in Zusammenarbeit mit dem BZgA-Arbeitsschwerpunkt gesund und aktiv älter werden am 22. und 23. Mai 2012 in Bonn. Aufl.: 2.5.05.13Köln: BZgA, 2013. 167 S. (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; 45)

Abstracts

2013 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Brahms, Jan Hendrik (Dr. med.): Telemedizinische Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: eine kontrollgruppenbasierte Evaluation eines Gesundheitsprogramms anhand von Routinedaten.

Fischer, Antje (Dr. med.): Ist ein Screening auf Mangelernährung von geriatrischen Patienten in der hausärztlichen Praxis sinnvoll?: Ergebnisse aus dem Projekt „Gesundheit Hildesheim-Sarstedt-Bockenem 70 plus“.

Füldner, Frank (Dr. PH): Sturzrisiko-Assessment in der Hausarztpraxis.

Hagen, Anja (Dr. med.): Knochenersatzmaterialien zur Behandlung von traumatischen Frakturen der Extremitäten.

Hussein, Rugzan Jameel (Dr. PH): Preventive activity of dentists in Lower Saxony and Bremen: a cross-sectional study.

Master

Ahäuser A (M.P.H.): Rauchverhalten von Migranten im Vergleich zu Nicht-Migranten.

Andreas L (M.P.H.): Analyse von Belastungsschwerpunkten am Arbeitsplatz - Eine Mitarbeiterbefragung im Betrieblichen Gesundheitsmanagement.

Baden C (M.P.H.): Frühe Hilfen für sozial benachteiligte Familien - Eine vergleichende Analyse der Rahmenbedingungen präventiver Hausbesuchsprogramme in Deutschland und Großbritannien (UK).

Feofanov A (M.P.H.): Integrierte Versorgung in der stationären Pflege.

Fuge J (M.P.H.): Einfluss des Geburtsmonats auf das Erkrankungsrisiko an Multipler Sklerose auf Basis von Daten des deutschen MS-Registers.

Hillert E (M.P.H.): Eine Untersuchung zum Mehraufwand durch multiresistente Erreger in der stationären Langzeitpflege.

Jilani H (M.P.H.): Validierung der sensorischen Methode Messung der Papillendichte zur Anwendung im Rahmen epidemiologischer Studien mit Teilnehmern im Kindesalter.

Junghans A (M.P.H.): Effektivität von Strategien zur Implementierung evidenzbasierter Empfehlungen für die pflegerische Dekubitusprophylaxe im Krankenhaus - eine systematische Übersichtsarbeit.

Kleineke, VE (M.P.H.): Interdisziplinäre Kooperation in der medizinischen stationären Rehabilitation - eine qualitative Analyse.

Krüger, K (M.P.H.): Implementation of the therapy guidelines for colorectal cancer and influencing factors for non-adherence.

Polikashvili, N (M.P.H.): Der Zusammenhang von suchterzeugenden Substanzen und ausgewählten Verhaltensauffälligkeiten bei weiblichen und männlichen Jugendlichen mit und ohne Migrationshintergrund.

Probst, S (M.P.H.): Der Einfluss eines Fast-Track-Konzepts in einer speziellen Postoperativen Care Unit (PACU) im Vergleich zu einem Fast-Track-Konzept in einer konventionellen Intensivstation bei kardiologischen Patienten - nationale und internationale Erfahrungen.

Sellge, E (M.P.H.): Erfolgsfaktoren integrierter Versorgungskonzepte in Europa am Beispiel von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz - ein systematischer Literaturreview.

Tammen, CJ (M.P.H.): Determinanten der Inanspruchnahme des Zervixkarzinom-Screenings.

Yang L (M.P.H.): Entwicklung der aktuellen Gesundheitsreform in China: Übergang zu Public-Private-Partnership der gesetzlichen Krankenversicherung und die Auswirkung auf soziale Gerechtigkeit.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Walter, Ulla (Prof. Dr.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA); Mitglied Kuratorium Stiftung Warentest; 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, Journal of Public Health, Plus One, Cancer Research, BMC Medical Education, Psychology & Health, Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bundesgesundheitsblatt; Gutachtertätigkeit u.a. für BMBF, 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 ICSSO-R zur Entwicklung eines Klassifikationssystems für rehabilitative Versorgung; 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); Mitglied im Herausgeber-Beirat von Die Rehabilitation; Reviewer Tätigkeit für Die Rehabilitation, Prävention & Gesundheitsförderung, Sucht, Expert

Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW), Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie, Health Expectations, Psychiatry Research. Lehrverantwortlicher für Sozialmedizin. Konzeption, Organisation und Durchführung der Spring School der AG Methoden in der DGRW; Beteiligung an Entwicklung und Durchführung der 1. Spring School des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung (DNVF).

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Gutachter für das Bundesministerium für Bildung und Forschung, 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.; Sprecher des wissenschaftlichen Beirats 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: Journal of Public Health, European Journal of Public Health, Social Science in Medicine, Bundesgesundheitsblatt, Das Gesundheitswesen.

Schneider, Nils (Prof. Dr.): 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.

Krauth, Christian (PD Dr.): Sprecher der AG „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ (AG MEG) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP); stellvertretender Sprecher des Ausschusses Versorgungsforschung der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ); Mitglied einer gesundheitsökonomischen Arbeitsgruppe beim Bundesverband Managed Care (BMC); Mitglied des Kompetenznetzes Hepatitis (Hep-Net); Beirat der Zeitschrift Die Rehabilitation; Reviewer Tätigkeit für: PharmacoEconomics, International Journal of Public Health, European Journal of Health Economics, Das Gesundheitswesen, Die Rehabilitation und andere Zeitschriften.

Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Brigitte Lohff** (bis zum 30.09.2013)

■ **Kommissarischer Leiter: Dr. Gerald Neitzke** (seit dem 01.10.2013)

Tel.: 0511/532-4271 • E-Mail: neitzke.gerald@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/igepm.html

■ Keywords: Geschichte, Ethik, Philosophie, Klinische Ethik, Ethikberatung, Public Health Ethik, Geschichte von Public Health, Medizin im Nationalsozialismus, Advance Care, Forschungsethik, Integration von Kriegsversehrten, Biobankforschung, Psychatriegeschichte, REBIRTH

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. Ein besonderer Fokus wird ebenfalls auf die Auswirkungen, Kontinuitäten und Brüche in der frühen Bundesrepublik und Nachkriegszeit gelegt, wie sie sich in der Versorgung und Betreuung Kriegsversehrter und in Therapie und Praxis der Psychiatrie zeigen. 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

Der Einfluss sozialer Netzwerke auf die ärztliche Berufsethik. Ein systematisches qualitatives Review zu den Herausforderungen und Chancen

Soziale Netzwerke wie Facebook oder MySpace, Blogs, Chaträume oder Kurznachrichten- oder Microblogging-Dienste wie Twitter werden auch von Gesundheitsberufen sowohl im privaten wie im beruflichen Bereich zunehmend genutzt. In all diesen Bereichen können die Grenzen zwischen privater und beruflicher Nutzung verschwimmen, unabhängig davon, wie aktiv oder passiv die Nutzung stattfindet. Der zunehmende Einfluss und die Implikationen sozialer Netzwerke auf das Berufsleben von Ärzten haben sowohl die Berufsverbände als auch die Medizinethik dazu motiviert, den Inhalt ärztlicher Berufsethik im Hinblick auf das digitale Zeitalter neu zu überdenken.

Bisherige Stellungnahmen und Empfehlungen ärztlicher Berufsverbände für Ärzte und Medizinstudierende zur Nutzung sozialer Medien weisen im Tenor vorrangig auf die Herausforderungen und Gefahren hin wie z.B. das Potenzial zu Verletzungen der ärztlichen Schweigepflicht. So z.B. auch die Stellungnahme der Bundesärztekammer im Jahr 2012 in Anlehnung an die Empfehlungen des Weltärztebundes oder die Empfehlungen der American Medical Association.

Unsere Studie hatte zum Ziel, möglichst systematisch das gesamte Spektrum an neuen Möglichkeiten (potenziellen Stärken) und Herausforderungen (potenziellen Schwächen) von sozialen Medien für die ärztliche Berufsethik (Medical Professionalism) darzustellen.

Hierfür wurde eine systematische Literaturrecherche nach Fachartikeln in der Datenbank MEDLINE durchgeführt, welche Herausforderungen und Chancen sozialer Netzwerke im Kontext ärztlicher Berufsethik behandeln. Die Auswahl von Fachartikeln war beschränkt auf englische und deutsche Literatur, die zwischen 2002 und 2011 publiziert wurde. Das Konzept einer "ärztlichen Berufsethik" wurde operationalisiert durch die zehn Verpflichtungen (Commitments), welche in der internationalen Charta "Medical professionalism in the new millenium" formuliert wurden. Um das Spektrum von mit sozialen Medien assoziierten Herausforderungen und Chancen für die ärztliche Berufsethik zu kategorisieren, wurde die Methodik einer qualitativen Themenanalyse angewendet.

Von initial 1471 über MEDLINE identifizierten Referenzen wurden nach Berücksichtigung expliziter Ein- und Ausschlusskriterien 108 Referenzen in die Auswertung eingeschlossen. Diese bestanden aus 46 Originalarbeiten und 62 Kommentaren, Editorials und Stellungnahmen.

In den 108 Fachartikeln konnten insgesamt 23 weiter gefasste und 12 enger spezifizierte Kategorien identifiziert werden, die Chancen (n=10) und Herausforderungen (n=13) der Sozialen Medien für die ärztliche Berufsethik beschreiben. Diese Kategorien wiederum wurden den 10 "Commitments" der Charter of Medical Professionalism zugeordnet. Die Gesamttabelle mit einer spezifischen Beschreibung aller Chancen und Herausforderungen findet sich kostenlos zugänglich (open access) in: "Gholami-Kordkheili F, Wild V, Strech D. The Impact of Social Media on Medical Professionalism: A Systematic Qualitative Review of Challenges and Opportunities. J Med Internet Res 2013;15(8):e184".

Exemplarisch sei an dieser Stelle ein Beispiel genannt: Für die erste Verpflichtung "Commitment to professional competence", wurden vier weiter gefasste Chancen (1.1.-1.4.) und eine weiter gefasste Herausforderung (1.5.) identifiziert: 1.1. "Employing social media as a tool for improved information sharing", 1.2. "Increasing the involvement by doctors in under-served areas", 1.3. "Committing to life-long learning supported by the use of social media", 1.4. "Mentoring student's reasonable engagement in social media", 1.5. "Ensuring evidence-based Continuing Medical Education in the environment of Social Media". Manche dieser weiter gefassten Kategorien wurden in enger gefasste Kategorien spezifiziert. Beispielsweise die weiter gefasste Kategorie 1.1. "Employing social media as a tool for improved information sharing" wurde spezifiziert in: 1.1.1. "Fast and boundless dissemination of news and experience", 1.1.2. "Collaboration on demanding cases", 1.1.3. "Improving access to and benefits of conferences and news exchange", 1.1.4. "Sharing information on physician-only social media sites", 1.1.5. "Accessing news/information from professional organizations". Wiederum nur exemplarisch zu nennen wäre eine von verschiedenen Originaltextpassagen aus

den Fachartikeln, welche zu der Kategorie 1.1.1 "Fast and boundless dissemination of news and experience" führte: "with internet-based tools, physicians are no longer limited by geography, specialty, and time zone in their attempts to connect, engage, and learn from each other."

Diese qualitative Themenanalyse basierend auf einem systematischen Literaturreview präsentiert das Spektrum von Chancen und Herausforderungen für die ärztliche Berufsethik durch soziale Medien, wie sie derzeit in Forschungsarbeiten, Kommentaren, Editorials oder Stellungnahmen aus MEDLINE-gelisteten wissenschaftlichen Fachzeitschriften diskutiert werden. Das Spektrum als solches kann als Informationsquelle für weitere Forschungsarbeiten und die Entwicklung von Strategien für die Schnittstelle Soziale Medien und ärztliche Berufsethik herangezogen werden.

Die Ergebnisse müssen unter den folgenden Beschränkungen der Studie interpretiert werden: Es wurden nur Beiträge aus wissenschaftlichen Fachzeitschriften ausgewertet, welche in PubMed gelistet waren. Zudem wurden nur deutsch- und englischsprachige Veröffentlichungen berücksichtigt, welche nach 2002 publiziert wurden.

Die Notwendigkeit für Empfehlungen zur Verwendung von sozialen Medien durch medizinisches Personal, Auszubildende und Studierende ist bereits durch einige Universitäten und Institutionen wie die Bundesärztekammer (BÄK) oder die American Medical Association (AMA) erörtert worden. Die Empfehlungen entsprechender Stellungnahmen sind bislang sehr allgemein gehalten. Sie ermuntern die Ärzteschaft, eine Reihe von Abwägungen bei der Verwendung von sozialen Medien zu treffen. Im Wesentlichen soll die Privatsphäre des Patienten gewahrt werden. Exzessive Selbstoffenbarung sollte durch Nutzung adäquater Sicherheitsmaßnahmen vermieden werden, wobei sich der Anwender der Limitationen solcher Sicherheitsmaßnahmen bewusst sein muss und seine Online-Präsenz regelmäßig kontrollieren sollte. Dabei wird die Notwendigkeit des Einhaltens der Grenzen in der Arzt-Patienten-Beziehung betont und in diesem Zusammenhang über die Möglichkeit der Trennung professioneller von privater Online-Präsenz aufgeklärt. Obwohl diese in den Empfehlungen berücksichtigten Aspekte (hauptsächlich Herausforderungen) wichtig sind, werden weder in den AMA noch in den BÄK Empfehlungen die sich aus Sozialen Medien ergebenden Chancen hervorgehoben. Chancen können beispielsweise die Verbesserung des Informationsaustausches, des Zugangs zu medizinischer Versorgung und deren Qualität sein.

Vor allem unter Medizinstudierenden und jungen Berufsanfängern auf der einen Seite und Lehrern und erfahrenen praktizierenden Ärzten auf der anderen Seite mag es unterschiedliche Haltungen bezüglich der Verwendung sozialer Netzwerke geben. Marc Prensky führte die Unterscheidung in "digital Natives" und "digital Immigrants" ein, auf die einige der heute geführten Debatten um ärztliche Berufsethik im digitalen Zeitalter verweisen. Heutige Medizinstudierende, die nach 1980 geboren sind, werden als "digital Natives" bezeichnet, da sie in einer Welt ausgebildet und sozialisiert werden, in der Technologie in Form von Computern, Internet, E-Mail, Blogs und SMS bereits Bestandteil ihrer Ausbildung und Aufrechterhaltung von Beziehungen war und zu ihrer Selbstentfaltung beiträgt. Ältere Fakultätsmitglieder, welche ihre Ausbildung vor 1980 abgeschlossen haben, gelten als "digital Immigrants", da es für einen Großteil von ihnen eine Herausforderung darstellt, sich der Besonderheiten des digitalen Zeitalters anzunehmen. Die scharfe Unterscheidung von "digitalen Natives" und "Immigrants" ist kritisch zu hinterfragen und wird wohl in der nahen Zukunft verschwimmen. Zudem können weitere Differenzierungen zwischen den "digitalen Natives" entstehen.

Oftmals wird darauf hingewiesen, dass Professionalität über die Zeit erworben und zu einem guten Teil innerhalb der Praxisgemeinschaft angeeignet wird; insbesondere durch die Beobachtung von Vorbildern. Jedoch kann die Betreuung durch Rollenvorbilder und die Observierung von Vorbildern mit unterschiedlichen Generationen von parallel praktizierenden Ärzten schwierig werden. Diese besondere Situation stützt ebenfalls den Bedarf an Empfehlungen, die das gesamte Spektrum an Herausforderungen und Chancen für die ärztliche Berufsethik im Bezug auf soziale Medien berücksichtigen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die bislang sehr allgemein gehaltenen und vorrangig warnenden Stellungnahmen der Ärzteschaft zum Thema soziale Medien mittelfristig revidiert und dabei spezifiziert und ausbalanciert

werden sollten. Dem sollte bestmöglich ein offener, kritisch-konstruktiver Diskurs nicht nur zu neuen Herausforderungen, sondern auch zu neuen Möglichkeiten sozialer Medien für die Medizin vorausgehen. Wann sind bestimmte personen- und berufsbezogene Informationen von Ärzten in sozialen Medien mehr oder weniger angemessen? Welche Interaktion mit Patienten über soziale Medien kann als "nicht mehr professionell" oder auch als "besonders professionell" angesehen werden? Die ärztliche Berufsethik im digitalen Zeitalter wird nicht neu zu erfinden aber zu spezifizieren sein.

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Gholami-Kordkheili, Fatemeh (Doktorand)

Weitere Forschungsprojekte

Advance Care Planning

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.), Werdecker, Lena (M.Sc. in Public Health); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin, Schneider, Nils (Prof. Dr. med.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: GESA-Promotionsstipendium des Landes Niedersachsen

Ethics Guide (Methods for a systematic integration of disease-specific ethical issues in clinical practice guidelines)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Mertz, Marcel (MA), Knüppel, Hannes (M.P.H.); Förderung: DFG

Work Package in OPEN (Overcome Failure to Publish Negative Findings)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Littmann, Jasper (M.P.H.); Kooperationspartner: Antes, Gerd (Prof. Dr. rer. nat.), Cochrane Centre, Freiburg; Förderung: EU/FP7

ELYA (Ethics Literacy in Adolescents and Young Adults)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Neitzke, Gerald (Dr. med.), Hirschberg, Irene (Dr. med., M.P.H.), Baum, Annika (M.P.H.); Kooperationspartner: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Seidel, Gabriele (Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, REBIRTH, Hannover Unified Biobank; Förderung: BMBF

Klausurwoche Research Ethics

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Mertz, Marcel (MA), Hirschberg, Irene (Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Baum, Christoph (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD), MHH; Förderung: BMBF

REBIRTH Working Group (Ethical and Legal Dimensions, ELD)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Lander, Jonas (M.P.H.), Hainz Tobias (Dr.); Kooperationspartner: Hoppe, Nils (Prof. Dr.), Hübner, Dietmar (Prof. Dr.), REBIRTH; Förderung: DFG

Ethik der Biobankforschung

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Hirschberg, Irene (Dr. med., M.P.H.), Knüppel, Hannes (M.P.H.); Kooperationspartner: Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank, MHH, AG "Biobanken" des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen; Förderung: MHH

Klinische Ethik und Ethikberatung

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.), Hirschberg, Irene (Dr. med., M.P.H.), Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Kooperationspartner: European Clinical Ethics Network (ECEN), National Institutes of Health (NIH), Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)

Psychiatrische Versorgungsnetzwerke im 20. am Beispiel der Region Hannover und Südniedersachsen (1924-1975)

■ Projektleitung: Christof Beyer (Dr. phil., MA), Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA), Lohff, Brigitte (Prof. em. Dr. rer. nat.), Doktorandengruppe: Frauke Agena, Peter Ansari (Dipl.-Biol.), Sabrina Ertmer, Miryia Kontra, Katharina Skeries, Rieke Voges; Kooperationspartner: Kappelhoff, Bernd (Dr. phil.), Niedersächsisches Landesarchiv

Konzepte in der Kardiologie des 19. bis 21. Jahrhunderts

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schaefer, Jochen (Prof.), Dittmer, Jan Jörn (Dr.), IfTC Kiel, Kraleman, Björn (Dr.), Pikovski, Arkadi (Prof. Dr.), Rosenblum, Michael (Prof. Dr.), Institut für Physik der Universität Potsdam, Kohl, Peter (Prof. Dr.), Cardiac Biophysics and Systems Biology, NHLI London

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), Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Hachenberg, Severin (FWJ), Knaup, Lara (FWJ); Kooperationspartner: Fangerau, Heiner (Prof. Dr.), Steinkamp, Peter (Dr.), Universität Ulm, Dinçal, Noyan (PD Dr.), Schleiermacher, Sabine (PD Dr.), Charité Berlin

Geschichte des Öffentlichen Gesundheitswesens

■ Projektleitung: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., M.P.H.), Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Hirschberg, Irene (Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Charité Centrum 1 für Human- und Gesundheitswissenschaften, Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Wien

Originalpublikationen

Beyer C. Gottfried Ewald und die „Aktion T4“ in Göttingen. *Nervenarzt* 2013;84(9):1049-50, 1052-5

Beyer C. Soziale Faktoren psychiatrischer Behandlung in der frühen Bundesrepublik Deutschland am Beispiel der hannoverschen Nervenambulanz Langenhagen. *Hannoversche Geschichtsblätter N F* 2013;67:101-111

Braatz B, Neitzke G, Dingemann J, Ure BM. Ethische Konflikte in der Kinderchirurgie - Hochleistungsmedizin und ökonomische Rahmenbedingungen. *Chirurg* 2013;84(8):681-686

Ehler J, Neitzke G. Versorgung auf der Palliativstation 1: Sichtweise von Betroffenen. *Z Palliativmed* 2013;14(2):73-79

Gholami-Kordkheili F, Wild V, Strech D. The impact of social media on medical professionalism: a systematic qualitative review of challenges and opportunities. *J Med Internet Res* 2013;15(8):e184

Hirschberg I, Knüppel H, Strech D. Practice variation across consent templates for biobank research. A survey of German biobanks. *Front Genet* 2013;4(240):

Hirschberg I, Seidel G, Strech D, Bastian H, Dierks ML. Evidence-based health information from the users' perspective - a qualitative analysis. *BMC Health Serv Res* 2013;13(1):405

Janssens U, Burchardi H, Duttge G, Erchinger R, Gretenkort P, Mohr M, Nauck F, Rothärmel S, Salomon F, Schmucker P, Simon A, Stopfkuchen H, Valentin A, Weiler N, Neitzke G. Therapiezieländerung

und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin: Positionspapier der Sektion Ethik der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. *Anaesthesist* 2013;62(1):47-52

Knüppel H, Mertz M, Schmidhuber M, Neitzke G, Strech D. Inclusion of Ethical Issues in Dementia Guidelines: A Thematic Text Analysis. *PLoS Med* 2013;10(8):e1001498

Knüppel H, Metz C, Meerpohl JJ, Strech D. How psychiatry journals support the unbiased translation of clinical research. A cross-sectional study of editorial policies. *PLoS One* 2013;8(10):e75995

Littmann J, Antes G, Strech D, Meerpohl JJ. To overcome failure to publish negative findings: the OPEN project. *Maturitas* 2013;76(2):111-112

Neitzke G. Klinische Ethikberatung als multiprofessionelle Aufgabe. *Sprache Stimme Gehör* 2013;37(3):136-140

Neitzke G. Medizin und Normen. Wer ist denn schon normal? *Impulse* 2013;(81)2-3

Neitzke G. Umgang mit Patientenverfügungen in der Praxis. *Public Health Forum* 2013;21(3):12.e1-12.e3

Neitzke G, Coors M, Diemer W, Holtappels P, Spittler JF, Wördehoff D. Empfehlungen zum Umgang mit dem Wunsch nach Suizidhilfe. Arbeitsgruppe „Ethik am Lebensende“ in der Akademie für Ethik in der Medizin e. V. (AEM). *Ethik Med* 2013;25(4):349-365

Neitzke G, Riedel A, Dinges S, Fahr U, May AT. Empfehlungen zur Evaluation von Ethikberatung in Einrichtungen des Gesundheitswesens. *Ethik Med* 2013;25(2):149-156

Schildmann J, Molewijk B, Benaroyo L, Forde R, Neitzke G. Evaluation of clinical ethics support services and its normativity. *J Med Ethics* 2013;39(11):681-685

Stöckel S, Walter U. Prävention im 20. Jahrhundert. Grundriss und Prolog. *Zeithistorische Forschungen* 2013;3(3 Zeitgeschichte der Vorsorge)Materialien zur Debatte

Strech D. Participation rate or informed choice? Rethinking the European key performance indicators for mammography screening. *Health Policy* 2014;115(1):100-103

Strech D. Darf es auch weniger sein? Methodische und ethische Herausforderungen bei der Verringerung von Überversorgung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013;107(2):156-163

Strech D, Mertz M, Knüppel H, Neitzke G, Schmidhuber M. The full spectrum of ethical issues in dementia care: systematic qualitative review. *Br J Psychiatry* 2013;202:400-406

Walter U, Stöckel S. Prävention und ihre Gestaltung vom Kaiserreich bis zur Jahrtausendwende. Zusammenfassung und Ausblick. *Zeithistorische Forschungen* 2013;3(3 Zeitgeschichte der Vorsorge)Materialien zur Debatte

Buchbeiträge, Monografien

Beyer C. Die Einführung der „heroischen Therapien“ in den Heil- und Pflegeanstalten der Provinz Hannover 1936-1939“. In: Schmuhl HW, Roelcke V[Hrsg.]: „Heroische Therapien“: die deutsche Psychiatrie im internationalen Vergleich, 1918 - 1945. Göttingen: Wallstein-Verl, 2013. S. 233-250

Hirschberg I, Littmann J, Strech D. Where Public Health meets Ethics. Conceptual Foundations and Practical Challenges of Public Health. In: Strech D, Hirschberg I, Marckmann G[Hrsg.]: *Ethics in Public Health and Health Policy: Concepts, Methods, Case Studies*. Dordrecht: Springer, 2013. S. 5-23 (Public Health Ethics Analysis)

Neitzke G. Autonomie ermöglichen. Ein Konzept für die Ethikberatung im Gesundheitswesen. In: Wiesemann Claudia[Hrsg.]: *Patientenautonomie: theoretische Grundlagen, praktische Anwendungen*. Münster, Westf: Mentis, 2013. S. 445-455

Neitzke G. Begrenzung der Intensivmedizin durch die Indikation. In: Kluge S, Markewitz A, Muhl E, Putensen C, Quintel M, Sybrecht GW[Hrsg.]: *DIVI Jahrbuch 2013/2014: Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Berlin: MWV, 2013. S. 43-47 (DIVI Jahrbuch; 2013/2014)

Neitzke G. Einführung in die Forschungsethik. In: Ringmann S, Siegmüller J[Hrsg.]: *Ethische Aspekte in der Forschung mit Kindern: Perspektiven der Gesundheitsfachberufe*. Frankfurt, M: PL Acad. Research, 2013. S. 9-22

Neitzke G. Ethik in der Palliativmedizin. In: Thöns M, Sitte T[Hrsg.]: *Repetitorium Palliativmedizin*. Berlin: Springer Berlin, 2013. S. 223-233

Oppermann B. Informed Consent. Eine Analyse in Bezug auf die Zahnheilkunde. Herzogenrath: Shaker, 2013. (Aachener Dissertationen zur Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin; 7)

Sofaer N, Strech D. Systematic Reviews of Reasons in Public Health Ethics Literature: A Roadmap. In: Strech D, Hirschberg I, Marckmann G[Hrsg.]: *Ethics in Public Health and Health Policy: Concepts, Methods, Case Studies*. Dordrecht: Springer, 2013. S. 119-138 (Public Health Ethics Analysis)

Strech D. Introduction. In: Strech D, Hirschberg I, Marckmann G[Hrsg.]: *Ethics in Public Health and Health Policy: Concepts, Methods, Case Studies*. Dordrecht: Springer, 2013. S. 1-3 (Public Health Ethics Analysis)

Herausgeberschaften

Strech D, Hirschberg I, Marckmann G[Hrsg.]: *Ethics in Public Health and Health Policy: Concepts, Methods, Case Studies*. Dordrecht: Springer, 2013. 229 S. (Public Health Ethics Analysis)

Abstracts

2013 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ehlert, Janina (Dr. med.): *Behandlung und Ethik auf Palliativstationen: eine qualitative Studie zur Sichtweise von betroffenen Patienten*.

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie

■ Leiter: Prof. Dr. Karin Lange

Tel.: 0511/532-4437 • E-Mail: lange.karin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medpsych.html

■ Keywords: Psychosoziale Aspekte chronischer Krankheiten; Patientenedukation; Hygienepsychologie

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 Krankheitsbewältigung, zum Therapieverhalten und zur Rehabilitation bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes, chronischen Krankheiten im Kindesalter sowie der Adipositas und ihren Folgeerkrankungen. Ein zweiter Schwerpunkt konzentriert sich auf die ärztliche Kommunikation zur Verbesserung der Versorgungsqualität und des Therapieverhaltens in allen Altersgruppen. Ein weiterer Forschungsbereich ist die psychologische Förderung von hygienischer Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen.

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. In einen daran anschließenden EU-Projekt wird ein zertifiziertes Curriculum zur Ausbildung qualifizierter Diabetesberater europaweit entwickelt. Im Rahmen des Kompetenznetzes Diabetes werden die psychische Entwicklung sehr früh erkrankter Kinder untersucht. Daneben werden die psychischen Belastungen der Familien durch Screeninguntersuchungen zur Diabetesprädiaktion und durch medikamentöse Prävention bei gesunden Geschwistern betroffener Patienten evaluiert. Das Projekt „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 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt.

Die psychologische Förderung hygienischer Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen wird im Rahmen des BMG-Projekts PSYGIENE und eines Stipendiums im MWK-Promotionsprogramm GESA in Kooperation mit dem Arbeitsbereich Krankenhaushygiene des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH untersucht. Ein Schwerpunkt ist die Analyse psychosozialer Einflussfaktoren auf die Adhärenz in diesem Bereich professionellen Versorgungshandelns sowie die Beteiligung von Patienten.

Forschungsprojekte

Risiko „im Griff“? Erste Ergebnisse des PSYGIENE-Projekts zur Motivationslage bezüglich der eigenen hygienischen Händedesinfektion bei Ärzten und Pflegern



Abb. 1: Projektlogo PSYGIENE (Verhaltenspsychologisch optimierte Förderung der hygienischen Händedesinfektion)

Professionelles Handeln beginnt mit der möglichst evidenzbasierten Überzeugung, dass das, was man tut, im Sinne der eigenen professionellen Ziele wirkt. Dies gilt auch für die hygienische Händedesinfektion zur Prävention von Krankenhausinfektionen. Daher sind Interventionen zur Förderung der Compliance in diesem Verhaltensbereich, deren Adressaten nicht (hinreichend) davon überzeugt sind, dass hygienische Händedesinfektion infektionspräventiv wirkt, zumindest langfristig zum Scheitern verurteilt. Dementsprechend ist es wichtig zu wissen, wie stark medizinisches Personal wie Ärzte und Gesundheits- und Krankenpfleger davon überzeugt ist, dass die eigene hygienische Händedesinfektion infektionspräventiv wirkt, und wie sich solche Überzeugungen auf die entsprechende Motivation zur Compliance auswirken.

Um auf diese Fragen Antworten zu geben, wurden im Projekt PSYGIENE („VerhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion“) Ärzte und Pflegerkräfte auf den Intensiv- und Knochenmarktransplantationsstationen der MHH mittels mehrerer Module des Fragebogens „Intensive Händehygiene“ befragt. Dieser Fragebogen war im Rahmen des Projekts in der Zeit vom 26.11.12 bis 25.01.13 an alle ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiter dieser Stationen verteilt worden. Insgesamt nahmen 307 Ärzte und 348 Pfleger an der Befragung teil. Damit belief sich die Teilnehmerquote insgesamt auf 66,7% und ist - mit 70,9% im ärztlichen und 63,4% im pflegerischen Bereich - angesichts früherer Studien, in denen entsprechende Teilnehmerquoten z. T. deutlich unter 60% lagen, als Erfolg zu bewerten.

Die Motivation zur hygienischen Händedesinfektion wurde gemäß medizinspsychologischer Erhebungsstandards als Absicht (Intention) definiert, sich vor und nach jeder infektionsgefährdenden Tätigkeit die Hände zu desinfizieren. Die Überzeugung, durch hygienische Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen beizutragen, wurde durch zwei Indikatoren bestimmt. Zum Einen gaben die Teilnehmer die Stärke ihrer Überzeugung an, durch Händedesinfektion vor und nach infektionsgefährdenden Tätigkeiten zur Infektionsprävention beizutragen (sog. erkrankungsbezogene Ergebniserwartung). Zum Anderen wurde die mit der Händedesinfektion subjektiv assoziierte Risikoreduktion einer Übertragung von Krankheitserregern erfasst, und zwar als Differenz zwischen der selbsteingeschätzten Übertragungswahrscheinlichkeit ohne Händedesinfektion und der entsprechenden Wahrscheinlichkeit trotz Händedesinfektion. Alle genannten Angaben wurden mittels siebenstufiger Antwortskalen vorgenommen.

Wie ist die Motivationslage bezüglich der eigenen hygienischen Händedesinfektion? Angesichts der entsprechenden Leitlinie des Arbeitskreises „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut - einschließlich der dort dokumentierten Evidenz - sollte von einer ausgeprägten Entschlossenheit seitens des medizinischen Personals auszugehen sein. Wie Abbildung 2 veranschaulicht, geben über drei Viertel der befragten Ärzte und Pflegekräfte eine maximale Intentionsstärke an, und jeweils etwa 20% noch eine hohe Motivation („6“ auf der o. g. Skala von „1“ bis „7“). Kurz: Insgesamt eine ausgeprägte Motivationslage.

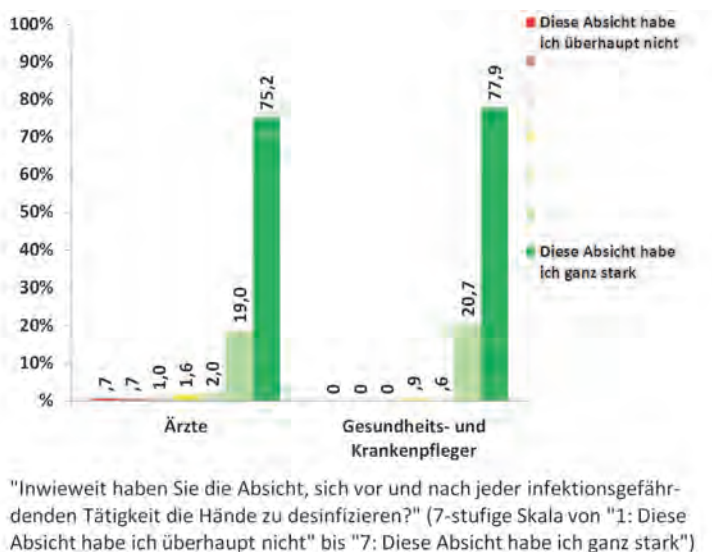


Abb. 2: Deskriptive Verteilung der Absicht (Intention) bezüglich hygienischer Händedesinfektion

Ähnliches gilt für die Überzeugung, mittels der eigenen hygienischen Händedesinfektion zur Prävention von Krankenhausinfektionen beizutragen. Wie Abbildung 3(a) zeigt, gaben hier knapp 70% der Ärzte und über 80% der Pflegekräfte an, dass dieses voll und ganz zutreffe, und auch hier setzte die Mehrheit der übrigen Befragten ihr Kreuz beim zweithöchsten Skalenpunkt „6“. Ein etwas anderes Bild ergibt sich bei dem Indikator, der für die mit der eigenen Händedesinfektion subjektiv assoziierte Risikoreduktion einer Übertragung von Krankheitserregern gebildet worden war. Wie in Abbildung 3(b) dargestellt, gaben 15,6% der befragten Ärzte und 8,8% der Pflegekräfte dieselbe Wahrscheinlichkeit einer Erregerübertragung für den Fall ohne eine Händedesinfektion und für den Fall mit Händedesinfektion an. Anders formuliert: In diesen Angaben dieser Befragten finden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass sie mit ihrer hygienischen Händedesinfektion eine entsprechende Risikoreduktion bezüglich einer Erregerübertragung assoziieren. Auf der anderen Seite verbinden 8,8% der Ärzte und 18,4% der Pflegekräfte eine hohe bis maximale Risikoreduktion mit ihrer eigenen Händedesinfektion, geben also im Vergleich zur Situation ohne Desinfektion eine deutlich geringere Übertragungswahrscheinlichkeit für den Fall an, dass sie sich die Hände desinfizieren. Schließlich ergibt sich sowohl bei den Ärzten als auch bei den Pflegekräften für die Mehrheit der Befragten eine subjektive Risikoreduktion im mittleren Bereich der Differenzwertskala. Insgesamt lässt sich im Hinblick auf die Überzeugungen der Befragten, durch hygienische Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen beizutragen, festhalten, dass im Allgemeinen der präventive Nutzen dieser Maßnahme gesehen wird, zugleich jedoch unterschiedliche Wahrnehmungen existieren, in welchem Ausmaß die eigene Händedesinfektion die Transmission pathogener Infektionserreger tatsächlich verhindert.

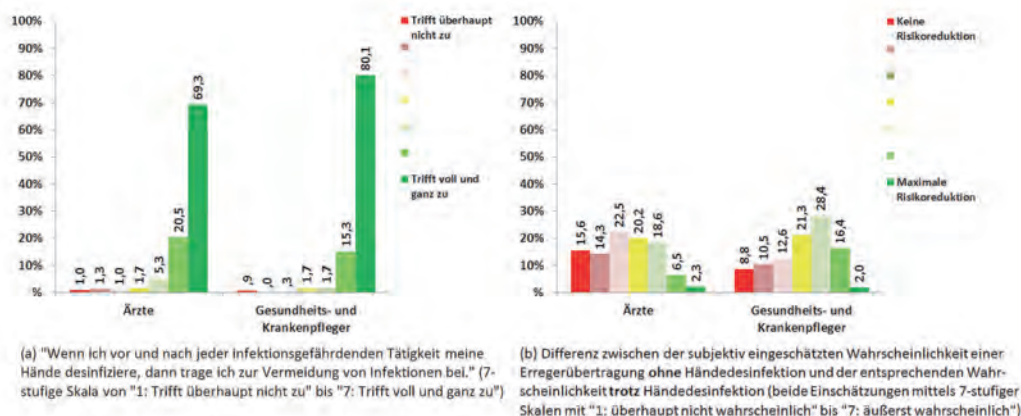


Abb. 3: Deskriptive Verteilungen der (a) Überzeugung, durch hygienische Händedesinfektion zur Infektionsprävention beizutragen (erkrankungsbezogene Ergebniserwartung), und (b) der subjektiven Risikoreduktion bezüglich der Übertragung von Erregern

Zuletzt sollte geklärt werden, inwieweit maximale Motivation, hygienische Händedesinfektion zu praktizieren, von den beschriebenen Indikatoren der Überzeugung abhängt, dass die eigene Händehygiene auch tatsächlich infektionspräventiv wirkt. Hierzu wurde die Intentionsvariable zunächst dichotomisiert, indem alle die Befragten zusammengefasst wurden, die im Fragebogen keine „ganz starke“ Absicht nicht angegeben hatten. Die beiden Indikatoren der präventiven Überzeugung wurden in jeweils vier Gruppen eingeteilt, wobei jeweils die Befragten, die laut ihrer Angaben von keinerlei präventivem Effekt der Händedesinfektion ausgingen, als Referenzgruppe zusammengefasst werden sollten. Während dies für die subjektive Risikoreduktion bezüglich der Erregerübertragung ohne Weiteres möglich war, mussten für die erkrankungsbezogene Ergebniserwartung aufgrund ihrer schiefen Verteilung (vgl. Abb. 3(a)) als Referenzgruppe die Skalenpunkte „1“ bis „5“ zusammengefasst werden, um hinreichende Stichprobengrößen zu erreichen. Dementsprechend konnten bei diesem Indikator nur drei Gruppen kontrastiert werden (keine bis mittlere vs. hohe vs. maximale Erwartung). Entsprechend wurden bei dem Indikator für die subjektive Reduktion des Übertragungsrisiko die beiden mittleren Gruppen zusammengefasst, was deshalb ohne wesentlichen Informationsverlust möglich war, weil diese sich im Hinblick auf die Outcomegröße (also das Vorliegen einer maximalen Intentionsstärke) praktisch nicht unterschieden.

Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse dieser Analysen. Wie Abbildung 4(a) zeigt, ist eine maximal hohe Ergebniserwartung (also volle Zustimmung zur Aussage, dass Händedesinfektion infektionspräventiv wirkt) auch mit den höchsten Anteilen an Befragten mit maximaler Intentionsstärke assoziiert: 84,8% bei den Ärzten und 82,7% bei den Pflegekräften. Diese Anteile unterscheiden sich auch statistisch signifikant von der jeweiligen Referenzgruppe, während dies für die Gruppen mit hoher Überzeugungsstärke trotz Prozentwertunterschieden von um die 20% nur bei Ärzten tendenziell der Fall ist. Auffällig ist allerdings, dass die Anteile von Befragten mit maximaler Motivationsstärke in den Gruppen mit relativ geringer Ergebniserwartung mit 38,7% bzw. 43,8% deutlich geringer sind, und zwar auch als die entsprechenden Anteile von 75,2% bzw. 77,9% in der Gesamtgruppe (vgl. Abb. 2). Ein diesbezüglich anderes Bild ergibt sich für die subjektive Reduktion einer Erregerübertragung, wie Abb. 4(b) veranschaulicht. Hier gibt es in den Gruppen, die mit der eigenen Händehygiene keine oder allenfalls eine mittlere Risikoreduktion für die Transmission von Erregern assoziieren, doch noch relativ hohe Anteile von Befragten mit maximaler Motivationsstärke. Dazu zählen die 70,8% der Ärzte, die keine Risikoreduktion angaben. Zugleich zeigt sich, dass eine sehr starke wahrgenommene Risikoreduktion wiederum vor allem bei Ärzten praktisch sicher mit maximaler Motivation einhergeht, compliant zu sein - mit einem Anteil von 96,2%. Auch im pflegerischen Bereich ist dieser Anteil mit 90,5% besonders hoch.

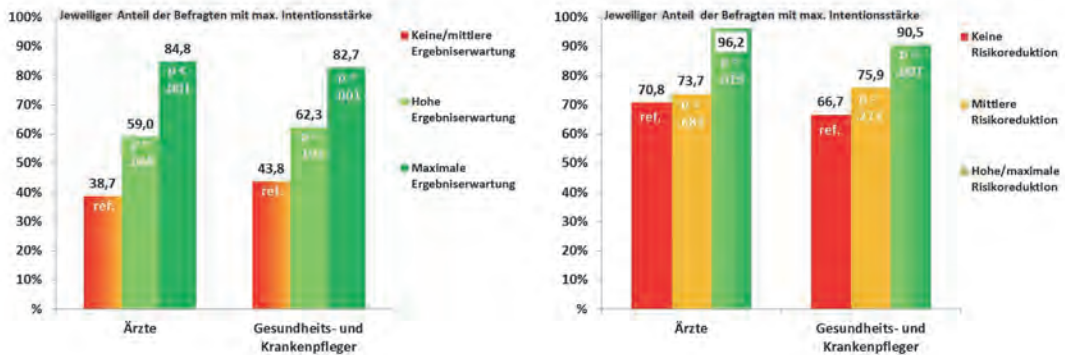


Abb. 4: Anteile der Befragten mit maximaler Intensionsstärke (in %) nach (a) der Überzeugung, durch hygienische Händedesinfektion zur Infektionsprävention beizutragen (Ergebniserwartung), und (b) der subjektiven Risikoreduktion bezüglich der Übertragung von Erregern

Diese ersten Analysen des PSYGIENE-Projekts zu den Zusammenhängen zwischen präventiven Überzeugungen und der Motivation von Ärzten und Pflegekräften, sich vor und nach jeder infektionsgefährdenden Tätigkeit die Hände zu desinfizieren, lassen sich wie folgt zusammenfassen. Zum Einen legen sie nahe, dass die Förderung einer maximalen Motivationsstärke besonders durch einen Fokus auf die Frage gelingen könnte, wie Händedesinfektion die Übertragung von Infektionserregern minimieren kann. Zum Anderen könnte ein allgemeiner Fokus auf den Beitrag der Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen vermeiden, dass diese starke Motivationslage fehlt.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass selbst maximale Motivationsstärke noch keine Garantie dafür ist, dass sie auch in Händedesinfektionsverhalten und letztlich eine routinierte Praxis umgesetzt wird. Umsetzungsprobleme wie verbesserungsfähige Workflows, Wissensdefizite bezüglich leitliniengerechter Händedesinfektion und die allgegenwärtige Herausforderung, die Einhaltung von Hygienestandards aufrechtzuerhalten und sie damit nachhaltig zu gestalten, sind nicht zu vernachlässigen. Dies zeigt sich auch einer Auswertung der Compliancebeobachtungen auf den Intensiv- und Knochenmarktransplantationsstationen der MHH zwischen 2008 und 2012. Im Kern zeigen diese Daten, dass die Compliance, nach großen zwischenzeitlichen Steigerungen, wieder auf das Ausgangsniveau zurückgegangen ist. Daher sind im PSYGIENE-Projekt derzeit die Modellierung und Förderung des Händedesinfektionsverhaltens in Bearbeitung. Die in den hier berichteten Analysen festgestellte, insgesamt positive Motivationslage bezüglich der hygienischen Händedesinfektion sowie die ausgeprägte Überzeugung, durch sie zur Prävention von Krankenhausinfektionen beizutragen, stellen hierfür einen vielversprechenden Ausgangspunkt dar.

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr.), MHH, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Graf, Karolin (Dr.), Schwadtke, Laura (Dr.), Smuda, Aneta); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Lutze, Bettina (M.Sc.), Krauth, Christian (PD Dr.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH, Stahmeyer, Jona (Dipl.-Ök.); Förderung: BMG

Weitere Forschungsprojekte

DELFIN - Das Elternprogramm für Familien von Kindern mit Diabetes Typ 1

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Berlin-Chemie AG

SET - Screening von Essstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: 6 pädiatrische Diabeteszentren deutschlandweit; Förderung: Stiftung „Das zuckerkranke Kind“

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.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, Ernst, Gundula (Dr.), Staab, Doris, Berlin, Thyen, Ute (Prof. Dr.), Lübeck; Förderung: BMG

Erwachsen werden mit ModuS: Fit für den Wechsel. Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche „ModuS“

■ Projektleitung: Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück, Ernst, Gundula (Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Diverse Universitätskinderkliniken und pädiatrische Zentren bundesweit; Förderung: BMG

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.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, Meissner, Thomas (PD Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf; Förderung: BMBF "Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Diabetes" (FPD Future Pediatric Diabetes)

Better control in paediatric and adolescent diabetes: working to create Centres of Reference (SWEET)

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, pädiatrische Diabeteszentren aus acht weiteren europäischen Staaten; Förderung: EU

Development of EU wide Certified Diabetes Educator Courses (EU-CDEC)

■ Projektleitung: Zinken, Katarzyna (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, gemeinsam mit 6 weiteren Europäischen Pädiatrischen Diabeteszentren; Förderung: EU Leonardo da Vinci - Transfer of Innovation

"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.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH als Mitglied im Steering Committee, Michels, Ann-Doreen (cand. med.); Förderung: NovoNordisk, Denmark

"OPTISTART_DM": Psychologische Begleitung einer repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen bei Manifestation eines Diabetes Mellitus Typ 1

■ Projektleitung: Ziegler, Claudia (Dr.), Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: DDG und Aventis Foundation

„TEENDIAB“: Prospektive Evaluation von Risikofaktoren für die Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes während der Pubertät - TeenDiab (TP14) Kompetenznetz Diabetes

■ Projektleitung: Ziegler, Anette-Gabriele (Prof. Dr.), TU München, Institut für Diabetesforschung der Forschergruppe e. V., Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Böhling, Julia (cand. med.), Wehner, Christiane (cand. med.), Müller-Dang, Kerstin (cand. med.); Förderung: BMBF

Entwicklung, Implementierung und Evaluation eines multidisziplinären Behandlungskonzepts für übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Ziegler, Claudia, Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Krankenkassen

„Lebenschancen mit Typ 1 Diabetes 2012“: Erfassung der psychosozialen und metabolischen Situation von jungen Erwachsenen (18 - 30 Jahre), die als Kinder an Typ-1-Diabetes erkrankt sind

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Rölver, Klaus-Martin (Dipl.-Psych.), Quakenbrück; Förderung: Deutsche Diabetes Stiftung

„Lebenschancen nach Kraniopharyngeom“: Erfassung der psychosozialen und physischen Situation von jungen Erwachsenen (18 - 30 Jahre), die als Kinder wegen eines Kraniopharyngeoms operiert wurden

■ Projektleitung: Memmesheimer, Rodica (cand. med.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Niedersächsische Kinderkrebsstiftung

„Pre-Point“: Primäre Immunintervention mit oralem Insulin zur Prävention von einem Typ-1-Diabetes bei Kindern mit einem hohen genetischen Diabetesrisiko

■ Projektleitung: Ziegler, Anette-Gabriele (Prof. Dr.), TU München, Institut für Diabetesforschung der Forschergruppe e. V., Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Bassy, Mirjam (cand. med.); Förderung: BMBF und JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation)

Entwicklung eines internationalen Ausbildungskurses für Diabetesteam zur psychosozialen Betreuung von Kindern, Jugendlichen und Eltern „Training programme: Psychosocial aspects of paediatric diabetes management“

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Novo Nordisk A/S, Kopenhagen und ISPAD

Zusammenhänge zwischen verschiedenen Adipositasmaßen, Depression und Angst bei prä- und postmenopausalen Frauen

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Zedler, Birk (cand. med.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Ladwig, Karl-Heinz (Prof. Dr.), Emeny, Rebecca (Dr.), Heier, Margit (Dr.), Lacruz, Maria (Dr.), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie II; Förderung: Teilprojekt der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-Projektvereinbarung Nr. 180/10)

Biopsychosocial predictors of health care use by obese adults: longitudinal analyses

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Holle, Rolf (Prof. Dr.), Mielck, Andreas (Dr., MPH), 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 II; Förderung: Teilprojekt der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-Projektvereinbarung Nr. 75/09)

Does socioeconomic status modify effects of obesity on health-related quality of life?

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Lange, Christiane (Dipl.-Dok. (FH), MPH), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Holle, Rolf (Prof. Dr.), Mielck, Andreas (Dr., M.P.H.), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Peters, Annette (Prof. Dr.), Meisinger, Christa (PD Dr.), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie II; Förderung: Teilprojekt der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-Projektvereinbarung Nr. 033/13)

Forschungsthema "Psychoziale Voraussetzungen und Konzepte für die Beteiligung älterer Patienten an der Prävention nosokomialer Infektionen durch hygienische Händedesinfektion" im GESA-Promotionskolleg "Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive"

■ Projektleitung: GESA-Promotionskollegleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH, (wissenschaftliche Koordination: Plaumann, Martina (Dr.); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Promotionsstipendiatin: Kröning, Barbara (M.P.H.); Förderung: MWK

Originalpublikationen

Bengel J, Gall H, Grande G, Kuch D, Mittag O, Schmucker D, Spijkers W, Arling V, Jahed J, Lutze B, Morfeld M. Aus-, Fort- und Weiterbildung „Psychologie in der Rehabilitation“. Rehabilitation (Stuttg) 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1347232

Cameron F, de Beaufort C, Aanstoot HJ, Hoey H, Lange K, Castano L, Mortensen H, the Hvidoere International Study Group. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes* 2013;14(7):473-480

Cole AM, Scherwath A, Ernst G, Lanfermann H, Bremer M, Steinmann D. Self-reported cognitive outcomes in patients with brain metastases before and after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):705-712

Das AM, Goedecke K, Meyer U, Kanzelmeyer N, Koch S, Illsinger S, Lücke T, Hartmann H, Lange K, Lanfermann H, Hoy L, Ding XQ. Dietary Habits and Metabolic Control in Adolescents and Young Adults with Phenylketonuria: Self-Imposed Protein Restriction May Be Harmful. *JIMD Rep* 2013;DOI: 10.1007/8904_2013_273

Ernst G, Szczepanski R, Lange K. Patientenschulung in der Kinder- und Jugendmedizin - Bestandsaufnahme deutschsprachiger Konzepte und Bedarfsanalyse. *Prävent Rehabil* 2013;25(1):18-24

Hussein RJ, Walter U, Schneller T. Ausübung und Ausbau der Prophylaxe in deutschen Zahnarztpraxen: ein Vergleich der Ergebnisse von 2000 und 2009. *DZZ* 2013;68(1):30-37

Jablonka A, Saßmann H, Harvalos K, Sadeghian E, Schnell K, von Schütz W, Zärtner M, Ziegler C, Lange K, Danne T. Gesundheitsbezogene Lebensqualität adipöser Kinder und Jugendlicher. - aus Sicht der Eltern vor und nach Teilnahme an einem interdisziplinären Schulungsprogramm. *Adipositas* 2013;7(4):253-258

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013;8:S165-S179

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1)*: S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes - Langfassung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013;8(3):198-242

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2): S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes - Langfassung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013;8(4):292-324

Lange K. Diabetesschulung für Kinder und Jugendliche: Herausforderungen, Konzepte und Durchführung. *Ernaehr Umsch* 2013;60(6):96-102

Lange K, Saßmann H. Diabetesschulung in der Pädiatrie: Strukturen und praktische Umsetzung. *Diabetologie* 2013;9(2):140-146

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* 2013;8:S189-S199

Sassmann H, Lange K. Psychosoziale Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes. *Padiatr Prax* 2013;80(1):57-66

Stahl-Pehe A, Straßburger K, Castillo K, Bächle C, Holl RW, Lange K, Rosenbauer J. Quality of life in intensively treated youths with early-onset type 1 diabetes: A population-based survey. *Pediatr Diabetes* 2013;DOI: 10.1111/pedi.12096

Zedler B, von Lengerke T, Emery R, Heier M, Lacruz ME, Ladwig KH. Adipositas und Depressions- und Angstsymptome -bei prä- und post-menopausalen Frauen: ein Vergleich verschiedener Adipositasmasse. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2013;DOI: 10.1055/s-0033-1349097

Buchbeiträge, Monografien

Albus C, Hertz S, Kruse J, Kulzer B, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Depressionen, Angststörungen sowie Alkohol- und Nikotinabhängigkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus. In: Meier JJ, Nauck MA[Hrsg.]: *Kursbuch Klinische Diabetologie: Kurs- und Prüfungsinhalte der Weiterbildung zum Diabetologen (DDG)*. 2. Aufl. Mainz: Kirchheim, 2013. S. 234-239

Hertz S, Albus C, Kruse J, Kulzer B, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Essstörungen bei Diabetes. In: Meier JJ, Nauck MA[Hrsg.]: *Kursbuch Klinische Diabetologie: Kurs- und Prüfungsinhalte der Weiterbildung zum Diabetologen (DDG)*. 2. Aufl. Mainz: Kirchheim, 2013. S. 240-243

Janssen C, Swart E, von Lengerke T. Theorizing, Empiricizing, and Analyzing Health Care Utilization in Germany: An Introduction. In: Janssen C, Swart E, von Lengerke T[Hrsg.]: *Health Care Utilization in Germany: Theory, Methodology, and Results*. New York, NY: Springer New York, 2014. S. 3-8

Kulzer B, Albus C, Hertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Patientenschulung bei Diabetes mellitus. In: Meier JJ, Nauck MA[Hrsg.]: *Kursbuch Klinische Diabetologie: Kurs- und Prüfungsinhalte der Weiterbildung zum Diabetologen (DDG)*. 2. Aufl. Mainz: Kirchheim, 2013. S. 198-203

Lange K. Elternbroschüre zu Diabetes bei Kindern: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm. Kirchheim: Mainz, 2013.

Lange K. Förderung von Selbstmanagement. In: Meier JJ, Nauck MA[Hrsg.]: *Kursbuch Klinische Diabetologie: Kurs- und Prüfungsinhalte der Weiterbildung zum Diabetologen (DDG)*. 2. Aufl. Mainz: Kirchheim, 2013. S. 214-217

Lange K, Remus K, Bläsig S, Lösch-Binder M, Neu A, von Schütz W. Diabetes bei Kindern: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm. Kirchheim: Mainz, 2013.

Lange K, Saßmann H. Lebensituation von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes: Therapiekonzepte, spezifische Herausforderungen und integrierte Versorgungsmodelle. In: Petrak F, Hertz S[Hrsg.]: *Psychodiabetologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. S. 49-60

Saßmann H, Lange K. Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes. In: Petrak F, Hertz S[Hrsg.]: *Psychodiabetologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. S. 179-194

von Lengerke T, Gohl D, Babitsch B. Re-visiting the Behavioral Model of Health Care Utilization by Andersen: A Review on Theoretical Advances and Perspectives. In: Jansen C, Swart E, von Lengerke T[Hrsg.]: *Health Care Utilization in Germany: Theory, Methodology, and Results*. New York, NY: Springer, 2014. S. 11-28 (SpringerLink: Bücher)

von Lengerke T, Kowalski C, Swart E, Janssen C. Health Care Utilization: A Concluding Note on Research Prospects. In: Jansen C, Swart E, von Lengerke T[Hrsg.]: *Health Care Utilization in Germany: Theory, Methodology, and Results*. New York, NY: Springer, 2014. S. 339-344 (SpringerLink: Bücher)

von Lengerke T, Menn P, Holle R, Mielck A, Meisinger C. Utilization of Primary Care Physicians by Obese Men and Women: Review for Germany and Results from the MONICA/KORA Cohorts S3/F3 and S4/F4. In: Jansen C, Swart E, von Lengerke T[Hrsg.]: *Health Care Utilization in Germany: Theory, Methodology, and Results*. New York, NY: Springer, 2014. S. 221-236 (SpringerLink: Bücher)

Herausgeberschaften

Janssen C, Swart E, von Lengerke T[Hrsg.]: *Health Care Utilization in Germany: Theory, Methodology, and Results*. New York, NY: Springer New York, 2014. XVII, 344 S. 27 III.

Abstracts

2013 wurden 38 Abstracts publiziert.

Promotionen

Michler, Ann-Doreen (Dr. med.): Determinanten der Lebensqualität und Stoffwechsellage von Kindern mit Diabetes und des Wohlbefindens ihrer Eltern.

Master

Kröning, Barbara (M.P.H.): Der Einfluss von Führungsverhalten und Rollenmodellen auf die Compliance bei der hygienischen Händedesinfektion zur Vermeidung nosokomialer Infektionen: Theoretischer Überblick und narrativer Review.

Lange, Christiane (M.P.H.): Does socioeconomic status modify effects of obesity on health-related quality of life? An analysis of the KORA surveys S4 and F3 in the Augsburg Region, Germany.

Stipendien

Kröning, Barbara (M.P.H.): Georg-Christoph-Lichtenberg-Promotionsstipendium im Rahmen des MWK-Promotionskollegs „Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive -GESA-“ zum Thema "Psychosoziale Voraussetzungen und Konzepte für die Beteiligung älterer Patienten an der Prävention nosokomialer Infektionen durch hygienische Händedesinfektion".

Wissenschaftspreise

Menrath, Ingo (Dr.), Thyen, Ute (Prof. Dr.), UKSH Lübeck; Ernst, Gundula (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Staab, Doris (PD Dr.), Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück: Posterpreis der DGSPJ: Sind modulare Schulungen nach dem ModuS-Konzept bei an Asthma erkrankten Kindern und ihren Familien wirksam?

Wolfenstetter, Silke B. (Dr.) et al., Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt; von Lengerke, Thomas (PD Dr.): Best Poster Award (Track 3/4) des 20th European Congress on Obesity (ECO2013): Correlation between

BMI change and outpatient health care utilisation in a German adult population.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lange, Karin (Prof. Dr.): Mitglied der (S3) Leitlinienkommission „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinder und Jugendalter“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Mitglied der Leitlinienkommission „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); Mitglied im Steering Committee der Hvidore Study Group on Childhood Diabetes (weltweite Studie mit pädiatrischen Diabeteszentren aus 21 Ländern); 2. Vorsitzender der AG Pädiatrische Diabetologie und der AG Diabetes und Verhaltensmedizin in der DDG; Beiratsmitglied der AG Diabetologie DDG und der AG Diabetologische Technologie; Vorstand des Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KompaS) e. V.; Vorsitzender des Ausschuss Fachpsychologie Diabetes DDG und Leiter des Ausbildungsgangs zum Psychodiabetologen RLP.

von Lengerke, Thomas (PD Dr.): Sprecher des Arbeitskreises „Sozialpsychologische Aspekte von Gesundheit und Krankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP); 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).

Patente

Hürter, Peter (Prof. Dr.); von Schütz, Wolfgang (Dr.); Lange, Karin (Prof. Dr.): Das Behandlungs- und Schulungsprogramm für Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes (Hürter P, von Schütz W, Lange K) wurde 2013 von der Deutschen Diabetes Gesellschaft zertifiziert und akkreditiert.

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

■ Keywords: Soziale Ungleichheit und Gesundheit, soziale Faktoren und Krankheit, Evaluation, Morbiditätskompression, Forschungsmethoden, Fragebogenentwicklung, Panelstudien, Sekundärdatenanalysen

Forschungsprofil

Das zentrale Forschungsthema der Medizinischen Soziologie ist die Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten. Der in die Medizinische Soziologie verankerte „Forschungsverbund Familiengesundheit“ führt Evaluationsstudien zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch und betreibt Evaluationsforschung zur Mutter- und Kindergesundheit.

Im Rahmen des Themenschwerpunktes „soziale Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten“ werden seit Ende der 1990er Jahre die Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten unter Verwendung von Krankenkassendaten 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 durch eine von der DFG geförderte Verlaufsstudie erweitert wird. Ein 10- Jahres- Follow-Up ist in Vorbereitung.

Neben sozialstrukturellen Faktoren werden die Auswirkungen chronischer und akuter Belastungen auf Ausbruch und Verlauf von Krankheiten untersucht. Die bisher durchgeführten Arbeiten beziehen sich auf Zusammenhänge zwischen belastenden Ereignissen und Mammakarzinom bzw. Herzinfarkt. Seit dem Jahr 2001 wird eine Prospektivstudie zur Bedeutung sozialer Faktoren beim Verlauf von Mammakarzinom durchgeführt, deren Daten nun vollständig vorliegen und ausgewertet werden.

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 Frauen- und Kindergesundheit im Rahmen eines familienmedizinischen Ansatzes. Im Forschungsverbund werden über die Evaluation hinaus methodische Entwicklungsarbeiten durchgeführt.

Parallel zu den beiden Schwerpunkten werden themenbezogenen Forschungsmethoden entwickelt, sofern sie in einem Projekt benötigt werden, aber nicht vorliegen oder noch nicht ausgereift sind. Dies bezieht sich auf kognitive Verfahren zur Testung von Instrumenten, auf die Entwicklung von Fragebögen sowie auf die Weiterentwicklung bereits existierender, aber nicht vollständig einsatzbereiter Verfahren (Hannoversches Copinginventar) sowie auf die Neuentwicklung von Instrumenten zur Erfassung des Wissens zu Brustkrebs sowie zu angeborenen Herzfehlern.

Im Jahr 2013 wurde unter dem Thema „Morbiditätskompression“ ein neuer Schwerpunkt etabliert, der in den kommenden Jahren die Forschungsaktivitäten der Medizinischen Soziologie bestimmen wird. Mit langzeitlichen, eine Beobachtungsdauer von 25 Jahren überspannenden Daten gesetzlicher Krankenversicherungen wird untersucht, wie sich das Morbiditätsgeschehen im Kontext des demografischen Wandels verändert. Insbesondere geht es darum, ob

sich das Alter bei der Erstmanifestation von Erkrankungen nach oben verschiebt (Morbiditätskompression), ob der Gewinn an Lebensjahren mit einer Verlängerung von Zeiten verbunden ist, die im Zustand von Krankheit und Behinderung verbracht werden (Morbiditätsexpansion) oder ob Verlängerungen von Krankheitszeiten durch Verbesserungen von Behandlungsmöglichkeiten mit verbesserten Fähigkeiten zur Bewältigung des Alltags einher gehen (dynamisches Gleichgewicht). Die Befunde sind relevant für die Weiterentwicklung des Gesundheitssystems, insbesondere für Entscheidungen zur Allokation von Behandlungskapazitäten.

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, der Abteilung für Gesundheitsforschung der Universität Bern sowie mit der University of Massachusetts in Boston.

Forschungsprojekte

Wie gehen Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit der Krankheit ihrer Kinder um?

Ausgangsfragen und Zielsetzung

Im Rahmen des Projekts sollte untersucht werden,

- wie sich die Belastungen bei Eltern von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern über die Zeit entwickeln,
- wie sich seitens der Eltern das Wissen über die Erkrankung verändert und
- in welcher Beziehung Wissen, Belastungen und die Schwere der Erkrankung ihrer Kinder stehen.

Ein weiterer Teil des Projekts bezog sich auf Zusammenhänge zwischen elterlichen Reaktionen sowie dem Krankheitsverhalten einerseits und dem Erkrankungsverlauf der Kinder andererseits.

Interviews der Eltern und kardiologische Untersuchungen bei den Kindern wurden unmittelbar nach der Operation sowie ein Jahr später durchgeführt, zwischenzeitlich durchgeführte medizinische Untersuchungen wurden ebenfalls dokumentiert. Eine solche Verlaufsperspektive ist sinnvoll, um den Gesundheitszustand der Kinder vor und nach der Operation sowie Veränderungen des elterlichen Verhaltens in die Analysen einbeziehen zu können.

Stichprobe

Die Eltern wurden unmittelbar nach der Operation ihres Kindes angesprochen. Üblicherweise waren nicht beide Elternteile in der Klinik anwesend, sondern in der Regel nur eines, meist die Mutter. Da die Väter eher unregelmäßig in der Klinik waren, konnten sie nur in Ausnahmefällen in die Studie einbezogen werden. Im Rahmen eines an der Universität durchgeführten Forschungs- Lernmoduls (siehe unten) wurde versucht, möglichst viele Väter einzubeziehen.

Die ersten Interviews fanden in der Klinik statt, die ein Jahr später vorgesehenen Wiederholungsbefragungen sollten im Rahmen routinemäßiger Nachuntersuchungen ebenfalls dort stattfinden. Aufgrund kürzer werdender Aufenthaltsdauern und durch Behandlungswechsel der von der Kinderklinik zu niedergelassenen Kinderkardiologen waren nicht alle Wiederholungsinterviews in der Klinik möglich, deshalb wurden sie auch bei den Familien zu Hause durchgeführt.

Insgesamt wurden 137 Eltern in die Studie eingeschlossen, davon nahmen 123 an der Wiederholungsbefragung teil. Der Anteil der Verweigerer unter den zum ersten Zeitpunkt angesprochenen Eltern war mit 7% niedriger als erwartet, ebenso zum zweiten Befragungszeitpunkt mit 3 (=2%) Verweigerungen und 5 (=4%) nicht Erreichbaren. Alle Kinder waren zum Zeitpunkt der Operation ihres Herzfehlers jünger als 2,5 Jahre, davon waren 64% jünger als sechs Monate, weitere 22% waren zwischen sechs und 12 Monaten alt. Die Entwicklung der Stichprobe und die Ausfallgründe im Einzelnen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Ergebnisse: Wissen über angeborene Herzfehler

Das Wissen zu angeborenen Herzfehlern wurde erfasst, weil sich in früheren Studien gezeigt hat, dass gut informierte Patienten geringere psychische Komorbiditäten aufweisen als schlechter informierte. Informationen über Erkrankungen verbessern die elterlichen Möglichkeiten zur Mitarbeit an der Therapie. Im vorliegenden Fall sollten

Eltern durch Wissen über die Erkrankung ihrer Kinder in die Lage versetzt werden, die Behandlungen zu verstehen, nach der Entlassung der Kinder aus der Klinik aktiv an der Therapie teilzunehmen, Symptome korrekt zuzuordnen und damit Risiken einer Verschlechterung des Gesundheitszustands zu verringern. Krankheitsbezogenes Wissen ist auch eine Voraussetzung für die psychische Bewältigung der Erkrankung durch die Eltern.

Der zu diesem Zweck entwickelte Wissensfragebogen enthält 70 Fragen, die nach richtigen oder falschen Lösungen klassifiziert werden, es können maximal 70 Punkte erreicht werden. Das Instrument enthält acht Subskalen mit Fragen (1) zur Funktion des gesunden Herzens, (2) zu vor der Behandlung aufgetretenen Symptomen, z.B. Wahrnehmungsbeeinträchtigungen, (3) zu Symptomen nach der Behandlung, z.B. Blaufärbung der Haut, (4) Fragen zum spezifischen Herzfehler des eigenen Kindes, (5) zum Umgang mit dem Herzfehler nach der Entlassung, (6) zur Verschlechterung des Gesundheitszustands des Kindes, (7) zu Endokarditis als häufigster Komplikation, (8) zur körperlichen Aktivität. Der Fragebogen wurde in der Studie zwei Mal im Abstand von etwa einem Jahr von der gleichen Person (meist die Mutter) ausgefüllt.

Insgesamt zeigte sich, dass der Wissensstand zur Erkrankung relativ niedrig ist. Mit einem Mittelwert von 19,2 ($Sd=5,5$) richtiger Lösungen zum ersten und $M=23,5$ ($Sd=5,2$) von maximal 70 Punkten zum zweiten Zeitpunkt hat sich der Wissensstand zwar verbessert, jedoch nicht ausreichend, um die Therapie aktiv unterstützen zu können.

Dies zeigt sich insbesondere bei den praxisrelevanten Subskalen. Beim Wissen über Endokarditis lag der Mittelwert zum ersten Zeitpunkt bei $M=0,8$ ($Sd=1,2$), und zum zweiten Befragungszeitpunkt gab es eine Verbesserung ($M=1,6$; $Sd=1,4$), jedoch konnten mehr als 40% der Befragten keine einzige Frage richtig beantworten. Das rechtzeitige Erkennen von Endokarditis muss daher weiterhin durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte geleistet werden. Besser war der Wissensstand zum Thema körperliche Aktivität. Die Mehrzahl der Eltern hat eine gute Kenntnis davon, wie viel körperliche Aktivität sie den Kindern zumuten können.

Der insgesamt niedrige Kenntnisstand der Eltern zu angeborenen Herzfehlern findet sich auch in der internationalen Literatur. Ähnliche Ergebnisse werden auch in Studien zu spezifischen, besonders präventionsrelevanten Themen berichtet, insbesondere zu Endokarditis.

Die Belastung der Eltern wurde unter Verwendung des Familienbelastungsfragebogens (FaBel) erfasst, der in vier Subskalen eingeteilt ist: (1) Probleme bei der Bewältigung, (2) finanzielle Belastungen, (3) tägliche/ soziale Belastung und (4) persönliche Belastung. Die Subskalen können einzeln verwendet oder zu einem Gesamtbelastungswert addiert werden. Hinzu kommt eine Skala „Belastung der Geschwister“, die einzeln auszuwerten ist, da nicht alle Kinder auch Geschwister haben.

Es fällt auf, dass die angegebenen Belastungen insgesamt relativ niedrig waren und im Mittel nur bei „täglichen und persönlichen Belastungen“ etwas höher ausfielen- ein Befund, der vor dem Hintergrund der wissenschaftlichen Literatur und Gesprächen mit Selbsthilfeangehörigen so nicht erwartet wurde.

Ein Jahr nach Herzoperation des Kindes gaben die Mütter insgesamt weniger Belastungen an als unmittelbar danach (Abb. 3). Mit Ausnahme der Subskala ‚Probleme bei der Bewältigung‘ waren die Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt unmittelbar nach der Herzoperation des Kindes und einem Jahr danach statistisch signifikant. Am deutlichsten manifestierten sich die Rückgänge in den Belastungen auf den Subskalen ‚Belastung der Geschwister‘ und ‚tägliche und soziale Belastung‘. Auch beim Gesamtbelastungsscore gab es ein Jahr nach der Herzoperation des Kindes eine hochsignifikante Reduktion elterlicher Belastungen. Die Stärke der Veränderungen von t_1 zu t_2 lässt sich anhand von Effektstärken anschaulich darstellen. Für die vorliegende Analyse wurde der Standardized Effect Size berechnet. Dieses Maß berechnet sich als Mittelwertdifferenz von t_1 und t_2 , standardisiert an der Standardabweichung der Messwerte von t_1 . Effektstärken gelten nach dem Vorschlag von Cohen ab 0,2 als klein, ab 0,5 als mittelstark und ab 0,8 als hoch. Nach dieser Einteilung gab es sich bei der Subskala ‚Probleme bei der Bewältigung‘ keine Effekte, auf den Subskalen ‚finanzielle Belastung‘ und ‚persönliche Belastung‘ kleine Effekte und hinsichtlich der Subskalen

‚Belastung der Geschwister‘, tägliche und soziale Belastung‘ sowie hinsichtlich des Gesamtscores mittelstarke Effekte im Sinne einer Belastungsreduktion.

Einflussfaktoren auf Veränderungen der Belastungswahrnehmung vom ersten zum zweiten Zeitpunkt

Sozial besser gestellte Mütter gaben nach einem Jahr tendenziell geringere Belastungen an. So wiesen Mütter mit einer höheren beruflichen Position sowie Mütter mit Abitur und einem überdurchschnittlichen Haushaltsnettoeinkommen bezüglich des Gesamt-Belastungsscores die größten Effektstärken auf. Auffällig ist, dass Mütter mit mittlerer Schulbildung und mittlerem Einkommen die geringsten Effektstärken aufweisen. Geringere Effektstärken waren hier aufgrund der geringeren Ausgangsbelastung und des dadurch bedingten geringeren Veränderungspotenzials zu erwarten. Jedoch wiesen diese Mütter ein Jahr nach der Herzoperation ihres Kindes nicht mehr die geringsten, sondern bezüglich der Schulbildung sogar die höchsten Belastungen auf. Hinsichtlich der familiären Lebensform zeigt sich, dass Alleinerziehende insgesamt die geringste Belastungsreduktion angaben. Dies ist umso bemerkenswerter, als sie die größte Ausgangsbelastung und damit das größte Veränderungspotenzial aufwiesen. Allerdings sind auch hier die geringen Fallzahlen zu berücksichtigen, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Bezüglich der Schwere des Herzfehlers zeigt sich, dass Mütter von Kindern mit einer palliativen Herzoperation die geringste Reduktion insbesondere der täglichen und sozialen Belastung angaben. Mütter mit einem höheren Wissen über kindliche Herzfehler wiesen zum Zeitpunkt t2 eine deutliche höhere Belastungsreduktion auf (ES Belastung total = 0.76) im Vergleich zu Müttern, die nach einem Jahr weniger als 60% des Wissensfragebogens zum kindlichen Herzfehler richtig beantwortet haben (ES Belastung total = 0.43).

Neben den beiden ausführlicher dargestellten Bereichen „elterliches Wissen“ und „Belastung der Eltern“ wurden Daten zur Soziodemografie und zum Inanspruchnahmeverhalten erhoben. Das Bewältigungsverhalten wurde mit dem "Hannoverschen Copinginventar" erfasst. Dies ist ein Verfahren, das Coping auf der Basis teilstrukturierter Interviews unter Verwendung von Interpretationsregeln und Anwendungsbeispielen klassifiziert. Die Anwendung erfordert eine Einschulung und eine kontinuierliche Qualitätskontrolle zur Sicherung der Beurteilerübereinstimmung. Der Entwicklungsstand der Kinder wurde mittels des Bayley-II ermittelt. Für den kardiologischen Teil wurden neben Art und Schwere des Herzfehlers Herzrhythmusstörungen, Atemfrequenz, Gewichtszunahme, Schwitzen, Medikation und die Inanspruchnahme der Nachuntersuchungen („U-Untersuchungen“) erfasst.

Die Analysen zum Projekt werden im Jahr 2014 fortgeführt und auch in diesem Jahr beendet.

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.), Wessel, Armin (Prof. Dr.), Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin; verstorben); Kooperationspartner: Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, MHH; Förderung: DFG von 2008-2011, im Jahr 2013 wurden die Analysen der Daten fortgeführt und veröffentlicht.

Weitere Forschungsprojekte

Die Bedeutung sozialer und psychischer Faktoren beim Verlauf des Mammakarzinoms. Eine Prospektivstudie mit Patientinnen nach Operation eines primären Mammakarzinoms (12. Jahr)

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Neises, Mechthild (Prof. Dr. Dr.), Psychosomatik, MHH; Frauenklinik, MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft; DFG (die ersten drei Jahre); LOM der Abteilung

Evaluation von stationären Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen für Mütter und Kinder: Analysen mit Daten der AOK Niedersachsen

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Kooperationspartner: AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen, Träger des Forschungsverbunds Familienmedizin, Sozialministerium des Landes Niedersachsen

Kompression der Morbidität und ihre Alternativen: Untersuchungen der langzeitlichen Morbiditätsentwicklung mit GKV-Daten

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jaunzeme, Jelena (Dipl.-Soz.-Wiss.); Förderung: AOK Niedersachsen

Kompression der Morbidität und ihre Alternativen am Anwendungsfall Diabetes

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Muschik, Denise (Mag. Psych.); Förderung: Stipendienprogramm GESA

Forschungsverbund Familiengesundheit

■ Projektleitung: Otto, Friederike; Förderung: Träger der Mutter-Kind-Einrichtungen

Originalpublikationen

Jaunzeme J, Eberhard S, Geyer S. Wie „repräsentativ“ sind GKV-Daten? Demografische und soziale Unterschiede und Ähnlichkeiten zwischen einer GKV-Versichertenpopulation, der Bevölkerung Niedersachsens sowie der Bundesrepublik am Beispiel der AOK Niedersachsen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56(3):447-454

Jaunzeme J, Eberhard S, Geyer S. Wie „repräsentativ“ sind GKV-Daten?: Demografische und soziale Unterschiede und Ähnlichkeiten zwischen einer GKV-Versichertenpopulation, der Bevölkerung Niedersachsens sowie der Bundesrepublik am Beispiel der AOK Niedersachsen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56(3):447-454

Junge C, Westhoff-Bleck M, Schoof S, Danne F, Buchhorn R, Seabrook JA, Geyer S, Ziemer G, Wessel A, Norozi K. Comparison of late results of arterial switch versus atrial switch (mustard procedure) operation for transposition of the great arteries. Am J Cardiol 2013;111(10):1505-1509

Knöchelmann A, Geyer S, Grosser U. Maternal Understanding of Infective Endocarditis After Hospitalization: Assessing the Knowledge of Mothers of Children with Congenital Heart Disease and the Practical Implications. Pediatr Cardiol 2014;35(2):223-231

Miething A, Lundberg O, Geyer S. Income and health in different welfare contexts: A comparison of Sweden, East and West Germany. Scand J Public Health 2013;41(3):260-268

Noeres D, Park-Simon TW, Grabow J, Sperlich S, Koch-Giesselmann H, Jaunzeme J, Geyer S. Return to work after treatment for primary breast cancer over a 6-year period: results from a prospective study comparing patients with the general population. Support Care Cancer 2013;21(7):1901-1909

Sperlich S, Maina MN, Noeres D. The effect of psychosocial stress on single mothers' smoking. BMC Public Health 2013;13:1125-1125

Steinhilper L, Geyer S, Sperlich S. Health behavior change among breast cancer patients. Int J Public Health 2013;58(4):603-613

Wedegaertner F, Arnhold-Kerri S, Sittaro NA, Bleich S, Geyer S,

Lee WE. Depression- and anxiety-related sick leave and the risk of permanent disability and mortality in the working population in Germany: a cohort study. BMC Public Health 2013;13:145-2458-13-145

Wedegaertner F, Geyer S, Arnhold-Kerri S, Sittaro NA, te Wildt B. Alcohol use disorder-related sick leave and mortality: a cohort study. Addict Sci Clin Pract 2013;8(1):3-0640-8-3

Buchbeiträge, Monografien

Geyer S. Ein-, Zwei- oder Dreiklassenmedizin? Soziale Ungleichheiten in der Versorgung in Deutschland. In: Fangerau H, Kessler S(Hrsg.): Achtung und Missachtung in der Medizin: Anerkennung und Selbstkonstitution als Schlüsselkategorien zur Deutung von Krankheit und Armut: (Lebenswissenschaften im Dialog). Freiburg, Br.; München: Alber, 2013. S. 197-214 (Lebenswissenschaften im Dialog; 16)

Abstracts

2013 wurden 7 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hervatin, Rafaela (Dr. med.): Variabilität und Stabilität des Bewältigungsverhaltens bei Frauen mit Brustkrebs.

Paulmann Volker (Dr. rer. biol. hum.): Geschlechterunterschiede bei Studierenden im Fach Medizin hinsichtlich der Bewertung des Studiums und des Berufseinstiegs.

Master

Abrahamczik, Margarete (M.P.H.): Datenqualität als Richtigkeit von Daten. Prüfung der Eignung und Anwendung ausgewählter quantifizierender Qualitätsindikatoren der TMF-Leitlinie am Beispiel der CAPNETZ-Studie.

Stipendien

Denise, Muschik: Stipendium im Rahmen des Stipendienprogramms GESA zu einer Dissertation zum Thema "Morbiditätskompression und Diabetes", Laufzeit drei Jahre.

Serap, B.Kurt: Hans-Böckler-Stiftung für ein Dissertationsprojekt zur Pflege von an Demenz erkrankten türkischen Männern und Frauen in der Region Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geyer, Siegfried (Prof. Dr.): Gutachter der staatlichen belgischen Forschungsförderungseinrichtung BELSPD; Gutachter der Deutschen Krebshilfe für das Sonderprogramm "Krebsberatungsstellen"; Gutachter im Normalverfahren der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des „Centro di Ricerca Interdipartimentale sui Sistemi Sanitari e le Politiche di Welfare“ der Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro/ Italien; Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesell-

schaft für Medizinische Soziologie (DGMS); Mitglied des Editorial Board der Zeitschrift "Social Theory and Health".

Friederike Otto: Am 14. – 15.02.2013 fand das VI. Wissenschaftliches Symposium des Forschungsverbundes Familiengesundheit mit dem Titel "Gesunde Familien – Zukunft für Deutschland. Neue Anforderungen an Mutter-/Vater-Kind-Kliniken" statt.

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

■ Keywords: Biometrie, klinische Studien

Forschungsprofil

Das Institut für Biometrie deckt alle Bereiche der biometrischen Begleitung von Planung, Durchführung, Auswertung, Interpretation und Publikation von wissenschaftlichen Arbeiten in der Medizin ab. Durch die biometrische Betreuung von rund 300 Doktorarbeiten und wissenschaftlichen Projekten der Studenten und Forscher der Hochschule leistet das Institut 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 optimalen Versuchsdesigns häufig zu eigenständigen wissenschaftlichen Fragestellungen in der Biometrie.

Arbeitsschwerpunkt 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 BMBF/ DFG rekrutieren. In Kooperation mit der Stiftung CAPNETZ wird nun eine weitere randomisierte Arzneimittelstudie nach Klärung der Logistik mit der Patientenrekrutierung beginnen.

Die ersten Studien treten in die Auswertungsphase ein, so dass nun klinische Studien in allen Phasen der Umsetzung im Institut betreut werden.

Obgleich die Medizinische Hochschule eines der größten Transplantationszentren ist, ist die Anzahl der für Fragen der Therapieforschung zur Verfügung stehenden Patienten aus Sicht der Statistik 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 Studienassistenten, Prüffärzte, 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 an den Masterstudiengängen Medizininformatik des Peter L. Reichertz Instituts in Braunschweig und Physio-/Ergotherapie des Instituts für Rehabilitationsmedizin der MHH.

Weitere Forschungsprojekte

„Dobutamine for NEONatal CIRculatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC)“: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Frömke, Cornelia (Dr.) (bis August 2012), Ziert, Yvonne (MPH, Dipl. Soz. wiss.) (ab November 2012), Biertz, Frank; Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof.), MHH, Perinatal Neuroepidemiology, Rabe, Heike (PD Dr.), Lead for Research, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, GB; Förderung: FP7/EU

OPTIMMUN: Development of a new immune monitoring-panel including virus-specific T cells (Tvis), cytokines and donor specific antibodies (DAS) for future OPTimization and individualization of IMMUnosuppression after paediatric kidney transplantation

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Frömke, Cornelia (Dr., bis August 2012); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.), Ahlenstiel, Thirid (Dr.), Klinik für Pädiatrische 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 neurochirurgischen Eingriffen in halbsitzender Position: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Biertz, Frank; Kooperationspartner: Krauss, Joachim (Prof. Dr.), Hong, Bujung (Dr.), Hermann, Elvis J. (Dr.), Nakamura, Makoto (PD Dr.), Klinik für Neurochirurgie, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

A phase II study to evaluate the immunogenicity, safety and tolerability of a seasonal influenza vaccine including H1N1 in immunocompromised adults who have undergone solid organ transplantation and in age-matched healthy volunteers (Fluad TX): Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Wursthorn, Karsten (Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: IFB-Tx

ASCONET: 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: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Biertz, Frank, Adaskina, Nina (BA Med. Dok.), Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH), Vogel, Charlotte (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Pneumologie, MHH; Vogelmeier, Claus (Prof.), Universität Marburg für das Kompetenznetz ASCONET; Förderung: BMBF

EMMA-Periop: Prospektive Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Bedeutung der perioperativen antihypertensiven Medikation: Absetzen vs. Weitergeben (DNP-10)

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Meinders, Antje (Dr.), Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.), MHH Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Förderung: Institut für Biometrie

Einfluss von Anästhesie- und Analgesieverfahren auf das subjektive Befinden nach elektiver Knie totalendoprothesenimplantation - eine randomisierte Pilotstudie: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Schneider, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Przemeczek, Michael (PD Dr.), Fey, Barbara, Diakoniekrankenhaus Annastift, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Förderung: Institut für Biometrie

Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Institut für Sportmedizin, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

Effects of Exercise and Cognitive Behavioural Therapy on Pain Perception and Related Biomediators in Fibromyalgia (A Pilot Study): Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr.), Klinik für Rehabilitationsmedizin, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

CIARA: Randomized, Multi-centre, Phase II Trial to compare the Event-Free Survival of Clofarabine/ Ara-C (CIARA) of FLAMSA Treatment in Patients with High Risk AML or Advanced MDS scheduled for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Biometrische Betreuung

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Buchholz, Sabrina (Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzellentransplantation, MHH; Förderung: IFB-Tx

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: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Kayser, Daniel (Dr.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr.), Klinik für Nieren -und Hochdruckerkrankungen MHH, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde, MHH; Förderung: IFB-Tx

Compliance von Kindern und Jugendlichen mit Cystischer Fibrose bezüglich unterschiedlicher Feuchtinhalationen: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Junge, Sibylle (Dr.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

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: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Wenzel, Daniela (M.Sc. Math.); Kooperationspartner: Schiffer, Lena (Dr.), Haller, Hermann (Prof. Dr.), Klinik für Nephrologie, MHH; Förderung: BMBF

Nicht-invasive Diagnose der akuten Rejektion bei Nierentransplantatempfängern mittels Massenspektrometrie in Urinproben - eine multizentrische Phase III Diagnose-Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH; Förderung: DFG

NEOBRAIN: Neonatal Estimation Of Brain Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN): Entwicklung electronic data capturing-System, Datamanagement

■ Projektleitung: Biertz, Frank; Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof. Dr.), Perinatale Infektionsepidemiologie, MHH; 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 Version 1.3 auf 2.2), b) Beratung und Support bei Problemen (z.B. Einrichten/ Konfigurieren eines Ersatzrechners) und c) wöchentliches Backup der aufgenommenen Daten sowie Kontrolle der Log-Dateien

■ Projektleitung: Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH)); Kooperationspartner: Lippolt, Peter (Dr.), Kardiologie, MHH; 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 (Dipl.-Ing. (FH)); Kooperationspartner: Khawaya, A. (Dr.), Biosigna-Institut München;

Förderung: Khawaya, A. (Dr.), Biosigna-Institut München

Prohearing Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial on ACEMg mediated hearing preservation in cochlear implant patients receiving different electrode lengths: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Scheper, Verena (Dr.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), HNO-Klinik, MHH; Förderung: FP7 / EU

Knie-REHA: Effektivität rehabilitativer Therapieverfahren nach primärer Knie TEP-Implantation - Eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, 4-armige Studie (Knie-REHA): Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Schwarzer, Thomas, Orthopädie der Klinik Niedersachsen, Windhagen, Henning (Prof. Dr.), Orthopädische Klinik im Annastift, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

BE-RELACS: Biomarkers Explaining Induction of Alloimmunity and RElevance of ACute Rejections - A randomized, open label, single centre, biomarker trial (Be-RELACS): Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Blume, Cornelia (PD), Haller, Hermann (Prof. Dr.), Klinik für Nephrologie, MHH; Förderung: Klinik für Nephrologie

PALEXIA: Prospektive, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, Beobachter-blinde Phase IV Therapiestudie zum Vergleich Tapentadol (Palexia®) und Oxycodon/Naloxon (Targin®) oral zur post-operativen Schmerztherapie nach unfallchirurgischen Eingriffen hinsichtlich Qualität der Analgesie und Inzidenz von Opiat-bedingten Nebenwirkungen (PALEXIA): Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Haeseler, Gertrud (Prof. Dr.), Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord GmbH, Kliniken für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie; Förderung: KKRN Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord GmbH

EPAZ: A randomized phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ): Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (PD), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

DIGIT-HF: Prospektive randomisierte Studie zum Vergleich einer Digitoxin basierten Behandlung bei Patienten mit KHK und chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III/IV oder Vorhofflimmern zum Nachweis der Verbesserung der Endothelfunktion und der Inflammation

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Ziert, Yvonne (M.P.H. Dipl. Soz. wiss.), Aguirre Dávila, Lukas (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Bavendiek, Udo (PD Dr.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH; Förderung: BMBF

Transition von Jugendlichen: Transition von Jugendlichen nach Nierentransplantation in die nephrologische Erwachsenenbetreuung - Analyse der Versorgungssituation und prospektive Untersuchung eines neuen Transitionsmodells unter Einsatz von zeitgemäßer Telemedizin über Smartphones

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Vogel, Charlotte (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: KfH

TENS_Studie: Analgesie von schmerzhaften Nachwehen mittels TENS vs. Placebo-TENS - eine monozentrische, randomisierte, prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde Studie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Ernst, Stefanie (B. Sc. Stat.), Großhennig, Anika (Dr.), Adaskina, Nina (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Geers, Alina, Henriettenstiftung Hannover Frauenklinik; Förderung: Institut für Biometrie

HIDIT-II: A multicenter randomized doubleblind 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

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Ernst, Stefanie (B. Sc. Stat.); Kooperationspartner: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Hardtke, Svenja (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: Hep-Net

ASTERIX: Advances in Small Trials dEsign for Regulatory Innovation and eXcellence

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Ernst, Stefanie (B. Sc. Stat.), Aguirre Dávila, Lukas (Dipl.-Math.), Spineli, Loukia Maria (M.Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Kit Roes, University Medical Center Utrecht, Posch, Martin, Medizinische Universität Wien; Förderung: FP7 / EU

MIR-MuSc: Extracellular microRNAs to improve diagnostic and prognostic evaluation of Multiple Sclerosis

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr.), Institute of Molecular and Translational Therapeutic Strategies (IMTTs), MHH; Förderung: Grant for Multiple Sclerosis Innovation (GMSI)

AOK: Evaluation der Effekte einer Präventionsmaßnahme zur Rückengesundheit: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Haufe, Sven (Dr.), Institut für Sportmedizin, MHH; Förderung: AOK

CDAD: Multizentrische, prospektive Kohortenstudie zu Mikrobiota definierten und klinischen Prädiktionsfaktoren für eine Clostridium difficile-assoziierte Erkrankung (CDAD) in Risikokollektiven

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Budde, Eva (M. Sc. Biostat.), Großhennig, Anika (Dr.), Lê, Minh Tuyêt (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Bachmann, Oliver (PD Dr.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, MHH; Förderung: DZIF, Institut für Biometrie

LungTxComp: Opportunities for life in paediatric lung transplant recipients

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Lê, Minh Tuyêt (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Hartmann, Carolin (Dr.), Päd. Pneumologie, MHH; Förderung: IFB-Tx

Rebirth active women: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Budde, Eva (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr.), Institut für Sportmedizin, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

PARTICLES: Experimental exposure to air pollutants and sympathetic nerve activity in human subjects: Biometrie

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Heusser, Karsten (PD Dr.), Tank, Jens (Prof. Dr.), Jordan, Jens (Prof. Dr.), Institut für klinische Pharmakologie, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

ABACOPD: Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.), Flor, Tatjana (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Rohde, Gernot (Prof. Dr.), CAPNETZ, Welte, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH; Förderung: BMBF

Serumproteinexpression: Untersuchung von Veränderungen der Serum-Proteinexpression neurotropher Wachstumsfaktoren durch standardisiertes Ausdauertraining bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Flunkert, Kathrin (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Heberlein, Anette (PD Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und

Psychotherapie, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

PHAIR-PLAY: Nutzevaluation Pharmazeutischer Betreuung von "Patienten mit Akutem Koronarsyndrom - Apotheker auf der Chest Pain Unit" Pharmakologische Betreuung von Patienten in der Klinik für Kardiologie und Angiologie Patienten mit ACS-Vorfall Rehospitalisierungsrate

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Großhennig, Anika (Dr.), Flor, Tatjana (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Fodor Jan Nicolas, Alz, Heike (Dr.), Schäfer, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Institut für Biometrie

IVIST01: A monocentre, prospective, randomized, open-labeled study to steer immunosuppressive and antiviral therapy by measurement of virus- (CMV, ADV, HSV) specific T cells in addition to determination of trough levels of immunosuppressants in pediatric kidney allograft recipients

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Adaskina, Nina (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.), Ahlenstiel, Thuriid (Dr.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: IFB-Tx

PeriodontitisNTx: Prospektive randomisierte Studie zu Periodontitis bei Nierentransplantierten Senkung von Mikroinflammationsmarkern durch chirurgischen Eingriff Kinder und Erwachsene mit NierenTx

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Flor, Tatjana (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Eberhardt, Mirjam (Dr.), Stiesch, Meike (Prof. Dr.), Melk, Anette (Prof. Dr.), MHH; Förderung: IFB-Tx

Hallux-Valgus: Prospektive randomisierte Studie zur Analyse der Wirksamkeit einer präoperativen Behandlung des Hallux valgus mittels Hallux Valgus- Orthese

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Flunkert, Kathrin (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr.), Plaaß, Christian (Dr.), Diakoniekrankenhaus Annastift Hannover; Förderung: Institut für Biometrie

OPTEX: Optimization of treatment for patients with chronic hepatitis C infected with HCV-genotype 2 or 3: 12 vs. 24 weeks of Treatment Extension for patients without rapid virological response (OPTEX 2/3)

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.), Manns, Michael Peter (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: HEPNET

TEMHEAD: A single arm, prospective, open-label multicenter phase II trial of temsirolimus in patients with relapsed/recurrent HNSCC

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Flunkert, Kathrin (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (Dr.), Ivanyi, Philipp (Dr.), Klinik für Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

VIBRA1: Prospektive randomisierte Studie: Vibrationstraining in der Mitarbeiterfitness Dt. RV Laatzten

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Stein, Lothar, Institut für Sportmedizin, MHH; Förderung: Institut für Biometrie

VIBRA2: Prospektive randomisierte Studie: Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness bei Probanden mit chronischen Rückenbeschwerden

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Stein, Lothar, MHH Institut für Sportmedizin; Förderung: Institut für Biometrie

Originalpublikationen

Brettschneider C, Leicht H, Bickel H, Dahlhaus A, Fuchs A, Gensichen J, Maier W, Riedel-Heller S, Schäfer I, Schön G, Weyerer S, Wiese B, van den Bussche H, Scherer M, König HH, MultiCare Study Group, Altiner A, Bickel H, Blank W, Brettschneider C, Bullinger M, van den Bussche H, Dahlhaus A, Ehreke L, Freitag M, Fuchs A, Gensichen J, Gerlach F, Hansen H, Heinrich S, Höfels S, von dem Knesebeck O, König HH, Krause N, Leicht H, Lupp M, Maier W, Mayer M, Mellert C, Nutzel A, Paschke T, Petersen J, Prokein J, Riedel-Heller S, Romberg HP, Schäfer I, Scherer M, Schön G, Steinmann S, Schulz S, Wegscheider K, Weckbecker K, Werle J, Weyerer S, Wiese B, Zieger M, MultiCare Study Group. Relative impact of multimorbid chronic conditions on health-related quality of life—results from the MultiCare Cohort Study. *PLoS One* 2013;8(6):e66742

Danne T, Kaltheuner M, Koch A, Ernst S, Rathmann W, Rüssmann HJ, Bramlage P, DIVE Studiengruppe. Diabetes Versorgungs-Evaluation (DIVE) - eine nationale Initiative zur Qualitätssicherung in der diabetologischen Versorgung. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(18):934-939

Das AM, Goedecke K, Meyer U, Kanzelmeyer N, Koch S, Illsinger S, Lücke T, Hartmann H, Lange K, Lanfermann H, Hoy L, Ding XQ. Dietary Habits and Metabolic Control in Adolescents and Young Adults with Phenylketonuria: Self-Imposed Protein Restriction May Be Harmful. *JIMD Rep* 2013;DOI: 10.1007/8904_2013_273

Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, Hinrichsen H, Berg T, Potthoff A, Malek N, Grosshennig A, Koch A, Diepolder H, Lüth S, Feyerabend S, Jung MC, Rogalska-Taranta M, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H, Hep-Net Acute HCV-III Study Group. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13(6):497-506

Eberhard J, Grote K, Luchtefeld M, Heuer W, Schuett H, Divchev D, Scherer R, Schmitz-Streit R, Langfeldt D, Stumpp N, Staufenberg I, Schieffer B, Stiesch M. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals: a single-subject interventional study. *PLoS One* 2013;8(2):e55265

Espeche MC, Tomas MS, Wiese B, Bru E, Nader-Macias ME. Physicochemical factors differentially affect the biomass and bacteriocin production by bovine *Enterococcus mundtii* CRL1656. *J Dairy Sci* 2014;97(2):789-797

Flor T, Adaskina N, Koch A. Medizinische Dokumentation und Biometrie als Partner bei der Durchführung qualitativ hochwertiger klinischer Studien. *MDI: Forum der Medizin-Dokumentation und Medizin-Informatik* 2013;15(1):4-8

Gebauer K, Peters I, Dubrowskaja N, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. Hsa-mir-124-3 CpG island methylation is associated with advanced tumours and disease recurrence of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108(1):131-138

Giesemann AM, Raab P, Lyutenski S, Dettmer S, Bultmann E, Fromke C, Lenarz T, Lanfermann H, Goetz F. Improved imaging of Cochlear nerve hypoplasia using a 3-tesla variable flip-angle turbo spin-echo sequence and a 7-cm surface coil. *Laryngoscope* 2014;124(3):751-754

Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Tryc AB. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut* 2013;62(10):1497-1504

Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, Pfister ED, di Nanni A, Zapf A, Baumann U. Application and limitations of transient liver elastography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(1):109-113

Grischke J, Müller-Heine A, Hülsmann M. The effect of four different irrigation systems in the removal of a root canal sealer. *Clin Oral Investig* 2013;DOI: 10.1007/s00784-013-1161-6

Gross MM, Frömke C, Hecker H. The timing of amniotomy, oxytocin and neuraxial analgesia and its association with labour duration and mode of birth. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(1):41-48

Grosshennig A, Benda N, Koch A. Die Bedeutung von Biomarkern für eine personalisierte Medizin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(11):1480-1488

Heidrich MB, Wenzel D, von Kaisenberg CS, Schippert C, von Versen-Höyneck FM. Preeclampsia and long-term risk of cardiovascular disease: what do obstetrician-gynecologists know? *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:61-2393-13-61

Hertel H, Soergel P, Muecke J, Schneider M, Papendorf F, Laenger F, Gratz KF, Hillemanns P. Is there a place for sentinel technique in treatment of vaginal cancer?: feasibility, clinical experience, and results. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(9):1692-1698

Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Luck T, Fuchs A, Weyerer S, Werle J, van den Bussche H, Scherer M, Maier W, Wagner M, German Study on Aging Cognition and Dementia in Primary Care Patients. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement* 2014;10(1):76-83

Kaiser O, Paasche G, Stöver T, Ernst S, Lenarz T, Kral A, Warnecke A. TGF-beta superfamily member activin A acts with BDNF and erythropoietin to improve survival of spiral ganglion neurons in vitro. *Neuropharmacology* 2013;75:416-425

Klapdor R, Mücke J, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. Value and Advantages of Preoperative Sentinel Lymph Node Imaging With SPECT/CT in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(2):295-302

Klingmann V, Spomer N, Lerch C, Stoltenberg I, Frömke C, Bosse HM, Breitkreutz J, Meissner T. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr* 2013;163(6):1728-1732.e1

- Koch A, Framke T. Reliably basing conclusions on subgroups of randomized clinical trials. *J Biopharm Stat* 2014;24(1):42-57
- Köhler S, Verhey F, Weyerer S, Wiese B, Hesel K, Wagner M, Pentzek M, Fuchs A, Köhler M, Bachmann C, Riedel Heller SG, Luppä M, Eifflander-Gorfer S, Werle J, Bickel H, Mösch E, König HH, Brettschneider C, Scherer M, Maier W. Depression, non-fatal stroke and all-cause mortality in old age: a prospective cohort study of primary care patients. *J Affect Disord* 2013;150(1):63-69
- Köhne CH, Bedenne L, Carrato A, Bouche O, Popov I, Gaspa L, Valadares M, Rougier P, Gog C, Reichardt P, Wils J, Pignatti F, Biertz F. A randomised phase III intergroup trial comparing high-dose infusional 5-fluorouracil with or without folinic acid with standard bolus 5-fluorouracil/folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: The Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 2 study. *Eur J Cancer* 2013;49(8):1868-1875
- König HH, Leicht H, Bickel H, Fuchs A, Gensichen J, Maier W, Mergenthal K, Riedel-Heller S, Schäfer I, Schön G, Weyerer S, Wiese B, van den Bussche H, Scherer M, Eckardt M. Effects of multiple chronic conditions on health care costs: an analysis based on an advanced tree-based regression model. *BMC Health Serv Res* 2013;13(1):219
- König HH, Leicht H, Brettschneider C, Bachmann C, Bickel H, Fuchs A, Jessen F, Köhler M, Luppä M, Mösch E, Pentzek M, Werle J, Weyerer S, Wiese B, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG, for the AgeCoDe Study Group. The Costs of Dementia From the Societal Perspective: Is Care Provided in the Community Really Cheaper than Nursing Home Care? *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(2):117-126
- Kuhnert R, Spila-Alegiani S, Tomba GS, Traversa G, Vennemann M, Hecker H. The association between multidose vaccinations and death: Comparing case series methods when the first exposure changes the general risk of an event. *Stat Methods Appl* 2013;22(4):573-587
- Leicht H, König HH, Stuhldreher N, Bachmann C, Bickel H, Fuchs A, Hesel K, Jessen F, Köhler M, Luppä M, Mosch E, Pentzek M, Riedel-Heller S, Scherer M, Werle J, Weyerer S, Wiese B, Maier W, AgeCoDe study group. Predictors of costs in dementia in a longitudinal perspective. *PLoS One* 2013;8(7):e70018
- Luck T, Riedel-Heller SG, Luppä M, Wiese B, Bachmann C, Jessen F, Bickel H, Weyerer S, Pentzek M, König HH, Prokein J, Eisele M, Wagner M, Mösch E, Werle J, Fuchs A, Brettschneider C, Scherer M, Breitner JC, Maier W. A hierarchy of predictors for dementia-free survival in old-age: results of the AgeCoDe study. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129(1):63-72
- Luck T, Riedel-Heller SG, Luppä M, Wiese B, Köhler M, Jessen F, Bickel H, Weyerer S, Pentzek M, König HH, Prokein J, Ernst A, Wagner M, Mösch E, Werle J, Fuchs A, Brettschneider C, Scherer M, Maier W. Apolipoprotein E epsilon 4 genotype and a physically active lifestyle in late life: analysis of gene-environment interaction for the risk of dementia and Alzheimer's disease dementia. *Psychol Med* 2014;44(6):1319-1329
- Meyer H, Krämer S, O'Loughlin PF, Vaske B, Krettek C, Gaulke R. Union of the ulnar styloid fracture as a function of fracture morphology on conventional radiographs. *Skeletal Radiol* 2013;42(8):1135-1141
- Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, Mielke C, Gonnemann A, Beier R, Sauer M, Eiz-Vesper B, Kohstall U, Sykora KW, Heim A, Maecker-Kolhoff B. Patient, Virus, and Treatment-Related Risk Factors in Pediatric Adenovirus Infection after Stem Cell Transplantation: Results of a Routine Monitoring Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(2):250-256
- Pferdmenges DC, Baumann U, Müller-Heine A, Framke T, Pfister ED. Prognostic marker for liver disease due to alpha1-antitrypsin deficiency. *Klin Pädiatr* 2013;225(5):257-262
- Schäfer I, Küver C, Wiese B, Pawels M, van den Bussche H, Kaduszkiewicz H. Identifying groups of nonparticipants in type 2 diabetes mellitus education. *Am J Manag Care* 2013;19(6):499-506
- Scherer R, Schaarschmidt F, Prescher S, Priesnitz KU. Simultaneous confidence intervals for comparing biodiversity indices estimated from overdispersed count data. *Biom J* 2013;55(2):246-263
- Schulze J, Glaeske G, van den Bussche H, Kaduszkiewicz H, Koller D, Wiese B, Hoffmann F. Prescribing of antipsychotic drugs in patients with dementia: a comparison with age-matched and sex-matched nondemented controls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(12):1308-1316
- Schulze J, van den Bussche H, Glaeske G, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Hoffmann F. Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: nothing has changed but the years and the substances. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1034-1042
- Sheikhzadeh S, Brockstaedt L, Habermann CR, Sondermann C, Bannas P, Mir TS, Staebler A, Seidel H, Keyser B, Arslan-Kirchner M, Kutsche K, Berger J, Blankenberg S, von Kodolitsch Y. Dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comprehensive study of 30 patients with a TGFBR1 or TGFBR2 mutation. *Clin Genet* 2013;DOI: 10.1111/cge.12308
- Stoetzer M, Nickel F, Rana M, Lemound J, Wenzel D, von See C, Gellrich NC. Advances in assessing the volume of odontogenic cysts and tumors in the mandible: a retrospective clinical trial. *Head Face Med* 2013;9:14-160X-9-14
- van den Bussche H, Schäfer I, Wiese B, Dahlhaus A, Fuchs A, Gensichen J, Höfels S, Hansen H, Leicht H, Koller D, Luppä M, Nützel A, Werle J, Scherer M, Wegscheider K, Glaeske G, Schön G. A comparative study demonstrated that prevalence figures on multimorbidity require cautious interpretation when drawn from a single database. *J Clin Epidemiol* 2013;66(2):209-217
- Wang S-J, Brannath W, Brückner M, James Hung HM, Koch A. Unblinded Adaptive Statistical Information Design Based on Clinical Endpoint or Biomarker. *Statistics in biopharmaceutical research* 2013;5(4):293-310
- Weinspach K, Staufenbiel I, Memenga-Nicksch S, Ernst S, Geurtsen W, Günay H. Level of information about the relationship between diabetes mellitus and periodontitis - results from a nationwide diabetes information program. *Eur J Med Res* 2013;18(1):6
- Wenzel D, Zapf A. Difference of two dependent sensitivities and specificities: Comparison of various approaches. *Biom J* 2013;55(5):705-718

Westhoff-Bleck M, Podewski E, Tutarel O, Wenzel D, Cappello C, Bertram H, Bauersachs J, Widder J. Prognostic value of NT-proBNP in patients with systemic morphological right ventricles: a single-centre experience. *Int J Cardiol* 2013;169(6):433-438

Westhoff-Bleck M, Schieffer B, Tegtbur U, Meyer GP, Hoy L, Schaefer A, Tallone EM, Tutarel O, Mertins R, Wilmink LM, Anker SD, Bauersachs J, Roentgen P. Aerobic training in adults after atrial switch procedure for transposition of the great arteries improves exercise capacity without impairing systemic right ventricular function. *Int J Cardiol* 2013;170(1):24-29

Weyerer S, Eifflaender-Gorfer S, Wiese B, Lupp M, Pentzek M, Bickel H, Bachmann C, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG. Incidence and predictors of depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older: results from a 3-year follow-up study. *Age Ageing* 2013;42(2):173-180

Wolf KH, Hetzer K, zu Schwabedissen HM, Wiese B, Marschollek M. Development and pilot study of a bed-exit alarm based on a body-worn accelerometer. *Z Gerontol Geriatr* 2013;46(8):727-733

Wolfsgrubner S, Jessen F, Wiese B, Stein J, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Köhler M, Bachmann C, Riedel-Heller SG, Scherer M, Maier W, Wagner M, AgeCoDe study group. The CERAD Neuropsychological Assessment Battery Total Score Detects and Predicts Alzheimer Disease Dementia with High Diagnostic Accuracy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;DOI: 10.1016/j.jagp.2012.08.021

Worthmann H, Martens-Lobenhoffer J, Joumaah M, Li N, Lichtinghagen R, Hecker H, Kielstein JT, Ehrenreich H, Bode-Boger SM, Weissenborn K. Asymmetric Dimethylarginine in Response to Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator and Erythropoietin in Acute Stroke. *Stroke* 2013;44(8):2128-2133

Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Schön G, Brettschneider C, König HH, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Lupp M, Riedel-Heller S, Werle J, Weyerer S, Fuchs A, Pentzek M, Hänisch B, Maier W, Scherer M, Jessen F, AgeCoDe-Study Group. Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren hausärztlich versorgten Patientinnen und Patienten: Eine retrospektive Längsschnittanalyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(7):941-949

Abstracts

2013 wurden 25 Abstracts publiziert.

Bachelor

Flunkert, Kathrin (B.Sc.): Implementierung eines SAS Makros für die Standardauswertung klinischer Studiendaten.

Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH (*Leiter MHH-Standort)

■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Dr. Michael Marschollek*** (ab 17.09.2012)

- Tel.: 0511/532-5295 • E-Mail: marschollek.michael@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/plri.html; www.plri.de/
 - Keywords: Ambient Assisted Living; eHealth; eLearning; mHealth; assistierende Gesundheitstechnologien; Data Warehouse; Data Mining; Datenanalyse; Smartphones; Tablet PCs

Forschungsprofil

Das Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik (PLRI) der TU Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover bearbeitet am Standort MHH folgende Forschungsschwerpunkte:

- Assistierende Gesundheitstechnologien
- eLearning in Medizin, Zahnmedizin und betrieblicher Weiterbildung
- mHealth
- Datenanalyse, klinisches Data Warehouse

Im Bereich Assistierende Gesundheitstechnologien steht die enge Kooperation mit Partnern aus der klinischen Forschung im Fokus, z.B. im Rahmen von gemeinsam geplanten und durchgeführten klinischen Studien wie auch in grundlagenorientierten Forschungsprojekten. Interdisziplinäre Kooperationen ermöglichen hier innovative Ansätze zur Diagnostik und Therapiebegleitung unter Verwendung moderner Informations- und Kommunikationstechnologien (IKT). Dabei wird nicht ausschließlich im klinischen Umfeld gearbeitet, sondern auch die persönliche bzw. häusliche Umgebung des Patienten mit einbezogen. Auf diese Art und Weise werden sowohl die personenzentrierte Gesundheitsversorgung verbessert als auch Mehrwerte für die klinische Versorgung und Forschung geschaffen, indem neue diagnostische Informationen verfügbar gemacht werden. Mobile IKT sind hier von besonderer Relevanz. Die Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes solcher mobilen Technologien für die Gesundheitsversorgung sowie deren Effekte werden am PLRI erforscht. Der Bereich mHealth widmet sich neben der Diskussion der ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen auch Aspekten wie Anwendungssicherheit, Effizienz und Wirtschaftlichkeit. Einzelne Fragestellungen werden anhand von eigenen prototypischen Umsetzungen überprüft.

Ziel der Forschungsaktivitäten im Bereich eLearning am PLRI ist es, die medizinische Ausbildung durch den Einsatz moderner IKT nachhaltig zu verbessern. Im Vordergrund des Forschungsinteresses stehen Fragen zu den technologischen und mediendidaktischen Aspekten digitaler Lernangebote. Dabei geht es um die Nutzungsbedingungen von Webtechnologien zur multimedialen Darstellung von Lerninhalten, um Einsatzmöglichkeiten mobiler Geräte in der Lehre, um die Adaption von Methoden der Künstlichen Intelligenz zur Gestaltung individueller Lernwege und um die Bedingungen zur Förderung der persönlichen Kompetenzentwicklung der Lernenden. Bei der Entwicklung und Untersuchung neuer eLearning-Angebote arbeitet das PLRI eng mit den verschiedenen medizinischen Fachabteilungen und Kliniken sowie dem Studiendekanat zusammen.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt im Bereich der Analyse umfangreicher medizinischer Datensätze, z.B. aus epidemiologischen Kohortenstudien oder klinischen Systemen. Hierfür werden Verfahren aus dem Bereich des Data Mining und der Mustererkennung eingesetzt sowie eigene Analyseverfahren entwickelt. Der zunehmende Einsatz von IKT

in der klinischen Versorgung sowie der Aufbau spezialisierter Forschungsdatenbanken bieten die Möglichkeit, neue Zusammenhänge über die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen zu erforschen. Das PLRI begleitet hier wissenschaftlich die Einführung eines klinischen Data Warehouses an der MHH, insbesondere im Bereich der Datenmodellierung und semantischen Interoperabilität.

Forschungsprojekte

Einsatz mobiler Technologien in der Medizin - Chancen und Risiken

Smartphones, Tablet-PCs und andere so genannte Smartdevices wurden ursprünglich für den Privatsektor oder den allgemeinen geschäftlichen Bereich konzipiert und sind inzwischen Teil unseres täglichen Lebens geworden. Schnell hielten mobile Technologien auch in medizinischen Anwendungsbereichen Einzug. Derzeit gibt es schätzungsweise 100.000 Apps mit Gesundheitsbezug auf den entsprechenden Vertriebsplattformen, ca. 1.000 kommen monatlich hinzu. Zweifelsohne eröffnen sich beim verantwortungsvollen Einsatz mobiler Geräte und entsprechender Apps auch in der Medizin neue Möglichkeiten. Allerdings ist unklar, welche Anwendungen in welchen Szenarien einen realen medizinischen Nutzen bringen. Zudem müssen gerade im sensiblen Bereich der Gesundheitsversorgung Maßnahmen getroffen werden, um sowohl eine potentielle Gefährdung von Patienten als auch generell mögliche rechtliche und ethische Probleme beim Einsatz zu minimieren. Im übergeordneten Projekt "Einsatz mobiler Technologien in der Medizin - Chancen und Risiken" erforscht das PLRI im Forschungs-Bereich mHealth eben diese Aspekte für ein breites Anwendungsspektrum, um einen Beitrag für bessere Versorgungsstrategien durch den sicheren Einsatz innovativer smarter Technologien zu leisten. Die gewonnenen theoretischen Erkenntnisse werden in verschiedenen Bereichen auf eigene Entwicklungen angewandt, um einerseits ihre Eignung in der Anwendung am praktischen Beispiel in Studien zu erproben und andererseits hypothesengenerierend zu wirken.

Im Fokus der theoretischen Arbeit steht die Fragestellung nach der regulatorischen Einstufung von Apps als Medizinprodukt, was für Hersteller, Betreiber, Nutzer und Patienten von immenser Bedeutung ist - vor allem, wenn ein Schadensfall eintreten sollte. Wenn der Hersteller einer App eine medizinische Zweckbestimmung zuweist, muss die App ein Konformitätsbewertungsverfahren entsprechend dem Medizinproduktegesetz durchlaufen, bevor sie in Verkehr gebracht werden darf. Die Zahl an Apps, die die entsprechenden Verfahren durchlaufen haben, ist derzeit jedoch gering. Viele Apps lassen sich zwar prinzipiell in einem medizinischen Kontext einsetzen, sind aber nicht explizit vom Hersteller dazu bestimmt worden und daher auch keiner offiziellen Regulation unterworfen. Für die Anwender - unabhängig ob es sich um medizinisches Fachpersonal oder Patienten handelt - können sich hieraus Unklarheiten ergeben, es kann leicht zu Missverständnissen über die Leistungsfähigkeit oder auch mögliche Einschränkungen der Apps kommen, oder potentielle Gefahren die sich aus dem Einsatz ergeben werden unterschätzt. Private Zertifizierungsinitiativen können hier Abhilfe schaffen und es existieren bereits einige Projekte, die entsprechende privatrechtlich organisierte Zertifizierungen anbieten. Viele dieser Initiativen legen allerdings ihre Bewertungskriterien nicht offen, was für Anwender ebenfalls problematisch sein kann, da eine Überprüfung der Zertifizierer nur schwer möglich ist.

Am Institut wurde daher eine App-Synopse entwickelt mit dem Ziel, Anwender in strukturierter Form, ähnlich einer Checkliste, mit entsprechenden Informationen zu versorgen. Hierzu gehören neben grundlegenden Information zur Funktionsweise und der Zielgruppe bzw. dem Anwendungszweck der App auch Hintergrundinformationen: Wer zeichnet für die Inhalte verantwortlich bzw. welche Qualifikationen haben die Autoren, auf welchen Quellen basieren die Inhalte und sind diese Inhalte validiert, werden alle nötigen Maßnahmen hinsichtlich Datenschutz und Datensicherheit eingehalten? Werden die nötigen Informationen offiziell publiziert, idealerweise an Orten, an denen sich potentielle Anwender üblicher Weise informieren (also z.B. in den Beschreibungen der jeweiligen Appstores), kann dies Anwender in ihrer Entscheidung unterstützen ob sie einer App ihr Vertrauen schenken können oder nicht. Derzeit wird dieser Ansatz evaluiert.

Auch hygienische Belange dürfen, gerade im klinischen Bereich, als Sicherheitsaspekt nicht vernachlässigt werden.

Das Problembewusstsein hierfür ist aber bei vielen Anwendern kaum vorhanden und die Geräte werden oft ohne die gebotene Vorsicht eingesetzt. Um dem entgegen zu wirken, wurde am Institut die deBac-app entwickelt (verfügbar für iOS und Android), die Anwendern eine einfach anzuwendende interaktive Anleitung für die vollständige Reinigung zur Verfügung stellt. Über Rückgriff auf die interne Sensorik des jeweiligen Mobilgerätes erhält der Anwender während der Reinigungsmaßnahmen Rückmeldung über den Erfolg der einzelnen Schritte. Zu Dokumentationszwecken können die Reinigungsvorgänge festgehalten werden. Die App-basierte Reinigung wurde im Rahmen einer Studie in Kooperation mit dem Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie evaluiert und es konnte bei korrekter Durchführung der Desinfektion eine nahezu vollständige Reduktion der Keimbelastung bei im stationären Umfeld eingesetzten iPads gezeigt werden.

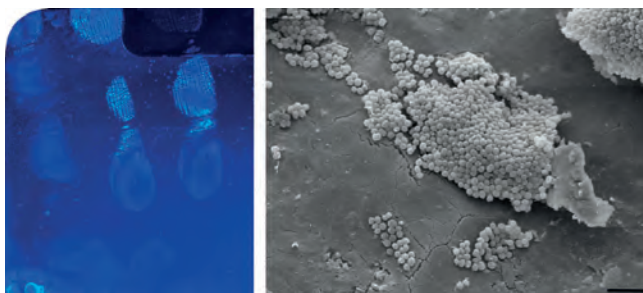


Abb. 1: Fingerabdrücke und weitere Verschmutzungen sind auf der Aluminium-Rückseite eines oberflächlich sauber erscheinenden iPads bereits unter Fluoreszenz-Licht sichtbar (links). Unter dem Elektronenmikroskop sind Kokken erkennbar (rechts, Balken: 10µm).

Apps können ihre Stärken aber auch im Bereich Lehre auf vielfältige Weise ausspielen. Mit der zunehmenden Verbreitung von mobilen Endgeräten ist auch im universitären Umfeld eine steigende Nachfrage nach Mobile-Learning-Angeboten zu verzeichnen. Das "mobile Augmented-Reality based learning environment" (mARble) bedient diese Nachfrage, indem Studierenden eine Lernumgebung für Smartphones und Tablet-Computer geboten wird. Durch den Einsatz von Augmented Reality-Techniken können die Lernenden unter Einbeziehung der realen Umgebung zum Beispiel Untersuchungs- oder Interview-Techniken in simulierten Situationen trainieren. Hierbei können die Studierenden z.B. in Echtzeit pathologische Hautbefunde auf dem eigenen Körper darstellen und interaktiv bestimmte Untersuchungsabläufe nachstellen. Den Studierenden wird somit eine individuelle Auseinandersetzung mit der Thematik ermöglicht. Auch lassen sich durch den Einsatz von mARble in bestimmten Bereichen ethische Probleme umgehen; dies kann z.B. der Fall sein, wenn im Lehrbetrieb eine Vorstellung bestimmter Befunde am Krankenbett zwar wünschenswert wäre, aber für den Patienten zu einer Belastungssituation führen würde. Hier kann mARble dennoch eine realitätsnahe Lernerfahrung bieten. In einer mit einigen Studierenden durchgeführten Vorstudie konnte die grundsätzliche Eignung der Applikation bereits nachgewiesen werden. Die Anwendung wurde mehrfach national und international ausgezeichnet.

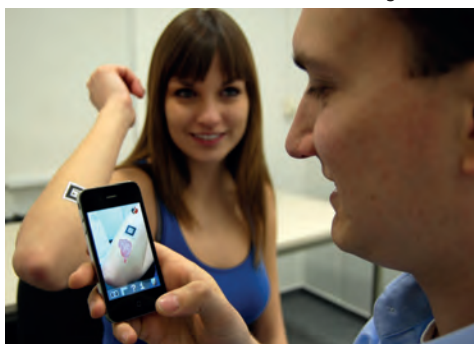


Abb. 2: mARble Derma, entwickelt in Zusammenarbeit mit Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Der ureigenste Anwendungszweck mobiler Smartdevices ist jedoch die Kommunikation bzw. der Austausch von Informationen. Auch am Patientenbett spielt Kommunikation eine essentielle Rolle. Was geschieht nun aber, wenn eine wesentliche Komponente dieser Kommunikation, z.B. das Hören nicht funktioniert? Gebärdensprachdolmetscher bzw. Ärzte und Pflegepersonal mit entsprechenden Kenntnissen sind nicht immer verfügbar wenn Sie benötigt werden. Um Schwierigkeiten bei der Kommunikation zwischen gehörlosen Patienten und medizinischem Personal zu verringern, wurde in Kooperation mit dem ServiceCenter ÖGS.barrierefrei (Österreich) die iSignIT-App geschaffen. Mit dieser für iOS verfügbaren App kann sich ein schwerhöriger oder gehörloser Patient anhand von vorgegebenen Fragen und Antworten, die sowohl medizinische Belange als auch den alltäglichen Umgang umfassen mit seinem Arzt oder einer Pflegekraft verständigen. Die jeweils ausgewählten Aussagen werden in kurzen Videosequenzen in Gebärdensprache übersetzt. Somit ermöglicht die App gehörlosen Menschen in für sie schwierigen Situationen eine barrierefreie Kommunikation in ihrer Muttersprache, ohne jedoch einen Dolmetscher ersetzen zu wollen. In eigenen Studien überprüft der Forschungsbereich die Akzeptanz solcher Systeme bei professionellen Anwendern und Nutzern, um Strategien für eine erfolgreiche Etablierung von mHealth-Produkten im klinischen Bereichen zu erarbeiten. Die Applikation wurde international ausgezeichnet.

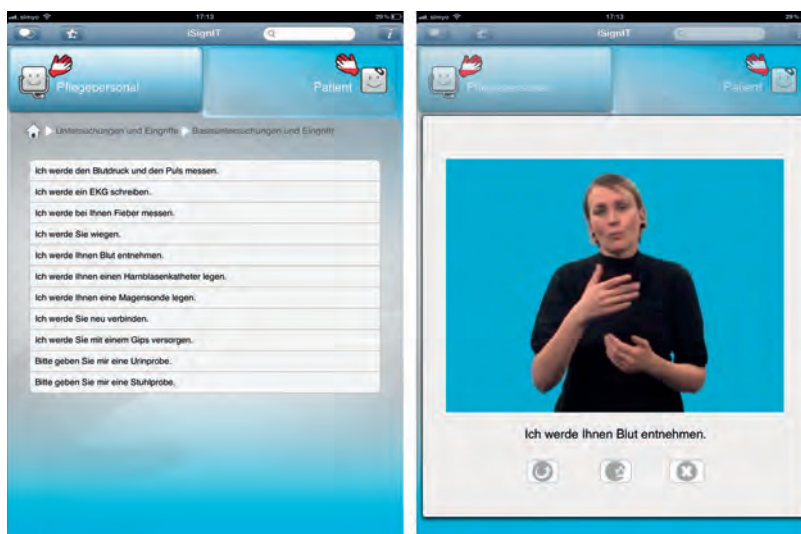


Abb. 3: iSignIT

Weiterentwicklungen im Bereich mobiler Smartdevices abseits von "konventionellen" Geräten wie Smartphones und Tablet-PCs führen hin zu intelligenten Geräten, die ihre Aufgaben sehr unauffällig erfüllen können, z.B. in Form von üblichen Alltagsgegenständen wie Uhren oder Brillen. Im Rahmen einer Kooperation mit der Klinik für Kinderchirurgie und dem Institut für Rechtsmedizin ergab sich die Möglichkeit, im Rahmen einer vorläufigen Studie potentielle Einsatzmöglichkeiten eines Gerätes zu evaluieren, das derzeit zwar noch nicht frei erhältlich ist, über dessen Potentiale aber auch für die Medizin bereits nachgedacht wird, namentlich Google Glass. Im Rahmen einer gemeinsamen Studie wurde der grundsätzliche Nutzen dieser Technologie in der Medizin für einen beispielhaften Einsatzzweck, nämlich die Befunddokumentation in der Rechtsmedizin, untersucht. Hierbei konnten neben den Chancen einer quasi berührungslosen Assistenz auch (Datensicherheits-) Risiken identifiziert werden, die limitierend wirken. Aspekte, die in der bestehenden euphorischen Aufbruchsstimmung leicht übersehen werden.



Abb. 4: Google Glass im Einsatz bei der medizinischen Befunddokumentation

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., M.P.H.); Kooperationspartner: Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Klinik für Kinderchirurgie, Klinik für Orthopädie im Annastift, Institut für Biometrie, Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie, Institut für Rechtsmedizin, Institut für Zellbiologie, Polizei Niedersachsen, Stiftung Universität Hildesheim, Institut für Psychologie, Deakin University, Australien, New York Medical College, USA, University of Oklahoma, USA, ServiceCenter ÖGS.barrierefrei, Österreich, Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen GmbH

Weitere Forschungsprojekte

Niedersächsischer Forschungsverbund Gestaltung altersgerechter Lebenswelten /GAL) - Arbeitspakete 4: Sturzerkennung und Sturzprävention und 6: Neue Versorgungsformen und IT-Architekturen

■ Projektleitung: Marscholke, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: OFFIS (Oldenburg), TU Braunschweig, Univ. Oldenburg, Kompetenzzentrum Hörtech, Fraunhofer IDMT, Univ. Osnabrück, Charité, Univ. Jena; Förderung: Land Niedersachsen (MWK)

MHH-QuAALi - Berufliche und akademische Weiterbildung im Bereich AmbientAssisted Living (AAL)

■ Projektleitung: Marscholke, Michael (Prof. Dr. Dr.), Krückeberg, Jörn (Dr.); Kooperationspartner: Meyenburg-Altward, I. (Dipl.-Pflegerin), Geschäftsbereich Pflege, MHH, 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

eRAD - eRad in Freizeit und Tourismus - Pedelecs als ideales Trainingsgerät zur Steigerung der Gesundheit

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Institut für Sportmedizin, MHH; Kooperationspartner: Landeshauptstadt Hannover (LHH), Hochschule Hannover (HH), VCD Verkehrsclub Deutschland Landesverband Niedersachsen e.V. (VCD), Naturschutzverband Niedersachsen e.V. (NVN), INSIDE M2M GmbH, KEYMILE GmbH, Landkreis Goslar; Förderung: BMVI

Partial KneeClinics

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.), Calließ, Tilmann (Dr.), Marscholke, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Orthopädische Klinik, MHH; 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 für angew. Wissenschaft, Wolfenbüttel, BITZ GmbH, Braunschweig; Förderung: NBank / EU EFRE

Exekutivfunktion und körperliche Aktivität bei Adipositas (EXEF-KA)

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. Dr.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, (Prof. Dr. de Zwaan); Kooperationspartner: Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Förderung: Kompetenznetz Adipositas

Mobiles SmartTracking

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr., M.P.H.); Kooperationspartner: Klintschar, Michael (Prof. Dr.), Institut für Rechtsmedizin, MHH; Folta-Schoofs, Kristian (Prof. Dr.), Stiftung Universität Hildesheim, Institut für Psychologie, Kanngießer, Jürgen, Polizeiinspektion Hildesheim; Förderung: Bund gegen Alkohol und Drogen im Straßenverkehr e.V. (B.A.D.S.)

Projekt zur Konzeption und Bereitstellung von Lehrvideos für den Modellstudiengang Hannibal

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH; Groos, Stephanie (Dr.), Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie, MHH, Ramackers, Wolf-Rüdiger (Dr.), Jäger, Mark (Dr.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH, Schneidewind, Sabine (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH, Koop, Christian, Student der Humanmedizin, Lindemann, Fridolin, Student der Hochschule Hannover, Fakultät III; Förderung: Studienkommission des Studiengangs Medizin der MHH

Social Determinants of Health Approach eBook

■ Projektleitung: Fisher, Julian; Kooperationspartner: World Health Organisation, WHO, Geneva; Förderung: World Health Organisation, WHO, Geneva

Klinisches Data Warehouse - Datenmodellierung und semantische Interoperabilität

■ Projektleitung: Gerbel, Svetlana (Dr.), May, Dirk (Dipl.-Kfm.), Zentrum für Informationsmanagement; Kooperationspartner: Haux, Reinhold (Prof. Dr.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH

NATARS-Studie - Prolektive Beobachtungsstudie zur Nutzung von assistierenden Technologien für das Assessment von Risikoprofilen bei Patienten mit stattgehabter Schenkelhalsfraktur und Malnutrition

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Kolb, Gerald (Prof. Dr. Dr.), St. Bonifatius Hospital Lingen, Klinik für Geriatrie, Bauer, Jürgen (PD Dr.), Geriatriisches Zentrum Oldenburg, Meyer zu Schwabedissen, Hubertus (Dr.), Medizinische Klinik IV, Geriatrie/ Rheumatologie am Klinikum Braunschweig, Hein, Andreas (Prof. Dr.), OFFIS Institut für Informatik, Oldenburg;

Point-of-Care Diagnostik für Kinder nach Lebertransplantation

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH, Haux, Reinhold (Prof. Dr.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH

Bed Exit Alarm - Entwicklung und Evaluation eines sensorgestützten Bettenausstiegsalarms zur Sturzprävention

■ Projektleitung: Wolf, Klaus-Hendrik (Dr.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH; Kooperationspartner: Meyer zu Schwabedissen, Hubertus (Dr.), Medizinische Klinik IV, Geriatrie/ Rheumatologie am Klinikum Braunschweig;

mARble - mobile Augmented Reality based learning environment

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr., M.P.H.); Kooperationspartner: Raap, Ulrike (Prof. Dr.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, MHH, Klintschar, Michael (Prof. Dr.), Institut für Rechtsmedizin, MHH, Folta-Schoofs, Kristian (Prof. Dr.), Stiftung Universität Hildesheim, Institut für Psychologie

Originalpublikationen

Albrecht UV. Kommentar: Sichere Medical Apps - Transparenz durch Beipackzettel. Dtsch Arztebl Int 2013;110(10):A2068

Albrecht UV. Transparency of Health-Apps for Trust and Decision Making. J Med Internet Res 2013;15(12):e277

Albrecht UV, Behrends M, Matthies HK, Von Jan U. Usage of multilingual mobile translation applications in clinical settings. JMIR mhealth and uhealth 2013;15(4):

Albrecht UV, Folta-Schoofs K, Behrends M, von Jan U. Effects of mobile augmented reality learning compared to textbook learning on medical students: randomized controlled pilot study. J Med Internet Res 2013;15(8):e182

Albrecht UV, Khosravianarab K, Folta-Schoofs K, Teske J, Kann-giesser J, von Jan U. Mobile Smarttracking - Finding Objective Parameters for Determining Fitness to Drive. Biomed Tech (Berl) 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4292

Albrecht UV, Noll C, von Jan U. Explore and experience: mobile augmented reality for medical training. Stud Health Technol Inform 2013;192:382-386

Albrecht UV, Von Falck C, Pramann O. Röntgen-Apps: Einsatz in der Grauzone. Dtsch Arztebl Int 2013;110(14):A652-A654

Albrecht UV, von Jan U, Jungnickel T, Pramann O. App-synopsis - standard reporting for medical apps. Stud Health Technol Inform 2013;192:1154

Albrecht UV, Von Jan U, Pramann O. Smart Devices: Mobile Labore für Feldversuche. Dtsch Arztebl Int 2013;110(31-32):A1478-A1480

Albrecht UV, Von Jan U, Pramann O. Standard reporting for medical apps. Stud Health Technol Inform 2013;190:201-203

Albrecht UV, Von Jan U, Pramann O. Talk per Touch: Dolmetscher Apps im Patientengespräch. Dtsch Arztebl Int 2013;110(9):A400-A402+A7

Albrecht UV, von Jan U, Sedlacek L, Groos S, Suerbaum S, Vonberg RP. Standardized, App-Based Disinfection of iPads in a Clinical and Nonclinical Setting: Comparative Analysis. J Med Internet Res 2013;15(8):e176

Behrends M, Stiller G, Illiger K, Nitschke M, Egbert N, Krückeberg J. E-Learning as Integral Part of Teaching-Learning Processes in Continuing Education for Ambient Assisted Living Technologies and Services. Biomed Tech (Berl) 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4412

Gietzelt M, Wolf KH, Kohlmann M, Marscholke M, Haux R. Measurement of accelerometry-based gait parameters in people with and without dementia in the field: a technical feasibility study.

Methods Inf Med 2013;52(4):319-325

Gietzelt M, Wolf KH, Marscholke M, Haux R. Performance comparison of accelerometer calibration algorithms based on 3D-ellipsoid fitting methods. Comput Methods Programs Biomed 2013;111(1):62-71

Haux R, Engelke B, Marscholke M, Matthies H, Wolf KH, Wang J, Song B, Zhao J. Die Entwicklung der Medizinischen Informatik an der TU Braunschweig und an der Medizinischen Hochschule Hannover. Chinese Digital Medicine 2013;8(9):113-116

Haux R, Marscholke M, Wolf KH. Some thoughts on personal living environments as new diagnostic and therapeutic areas. Stud Health Technol Inform 2013;190:8-12

Kohlmann M, Gietzelt M, Jähne-Raden N, Marscholke M, Song B, Wolf KH, Haux R. A Collaboration Tool Based on SNOCAP-HET. J Med Syst 2014;38(1):9996-013-9996-6. Epub 2013 Nov 16

Kohlmann M, Gietzelt M, Marscholke M, Song B, Wolf KH, Haux R. High intensity, multimodality and incoherence: grand challenges in the analysis of data for health-enabling technologies. Stud Health Technol Inform 2013;192:967

Marscholke M. A semi-quantitative method to denote generic physical activity phenotypes from long-term accelerometer data-the ATLAS index. PLoS One 2013;8(5):e63522

Pramann O, Albrecht UV. Aufgepasst: Werbung!: Welche rechtlichen Aspekte sind bei der werblichen Nutzung medizinischer Apps zu beachten? E-health-com 2013;(6)28-31

Pramann O, Albrecht UV. Krankenhäuser als Sponsoren von klinischen Prüfungen – Änderungen durch die 16. AMG-Novelle. Krankenhaus-Justiziar 2013;2(3):5-8

Pramann O, Albrecht UV. Medical Apps - Alles was recht ist: Ein rechtlicher Überblick über den Einsatz von Apps und Mobilgeräte im Kinikbetrieb. E-health-com 2013;(1)22-27

Pramann O, Albrecht UV. Medical Apps - Lieber auf Nummer sicher: Anwender und Hersteller sollten die Haftungsrisiken im Blick behalten. E-health-com 2013;(3)26-29

Pramann O, Albrecht UV. Medical Apps und Verträge - Rechte und Pflichten: Wie steht es um vertragliche Fragen beim Erwerb und Einsatz von Medical Apps? Ein Überblick. E-health-com 2013;(5)32-35

Pramann O, Albrecht UV. Medical-Apps im Krankenhaus – Sicherheit, Verantwortung, Haftung. Krankenhaus-Justiziar 2013;4(4):16-17

Pramann O, Garz B, Albrecht UV. Mobil, aber sicher! Bring your own device - private Smartphones im Krankenhaus Haftungsrisiken und -prävention. E-health-com 2013;(2)26-30

Schulze M, Scharnweber C, Janke E, Leitmeier V, Ulrich T, Frieling H, Hillemecher T, Wolf KH, Haux R, Bleich S, Marscholke M. An Interdisciplinary Workshop to Identify Alcohol Craving Based on Psychophysiological Sensor Data. Biomed Tech (Berl) 2013;DOI: 10.1515/bmt-2013-4222

Song B, Schulze M, Goldschmidt I, Haux R, Baumann U, Marscholke M. Home monitoring and decision support for international liver transplant children. Stud Health Technol Inform 2013;192:268-272

von Barga T, Gietzelt M, Britten M, Song B, Wolf KH, Kohlmann M, Marscholke M, Haux R. Design and implementation of the standards-based personal intelligent self-management system (PICS). Stud Health Technol Inform 2013;186:135-139

Wolf KH, Hetzer K, zu Schwabedissen HM, Wiese B, Marscholke M. Development and pilot study of a bed-exit alarm based on a body-worn accelerometer. Z Gerontol Geriatr 2013;46(8):727-733

Buchbeiträge, Monografien

Albrecht UV, Häusserman B, Matthies HK, von Jan U. Wound Pattern Simulations on mobile devices - augmented reality enhanced experiences for medical students. In: Gulmen MK[Hrsg.]: 22nd Congress International Academy of Legal Medicine.: Medimond International Proceedings, 2013. S. 1-2

Krückeberg J, Markus H. E-Prüfungen und E-Klausuren. In: Krüger M[Hrsg.]: E-Assessments in der Hochschullehre: Einführung, Positionen & Einsatzbeispiele. Frankfurt am Main [u.a.]: PL Acad. Research, 2013. S. 61-78 (Psychologie und Gesellschaft; 13)

Abstracts

2013 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ammann, Alexander (Dr. rer. biol. hum.): Klassifikation dynamischer Wissensräume: multifaktorielle Wechselbeziehungen zur Generierung und Gestaltung konstellativer dynamischer und mehrdimensionaler Wissensräume mit einem Fokus der Anwendung in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde am Beispiel der enossalen Implantologie.

Wissenschaftspreise

Teske, Jörg (Dr. rer. nat), Khosravianarab, Khatereh, von Jan, Ute (Dr. rer. biol. hum.), Kanngießer, Jürgen, Folta-Schoofs, Kristian (Prof. Dr. rer. nat.), Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., M.P.H.): Posterpreis "Mobiles Smarttracking – Mobile und objektivierbare Untersuchung zur Fahrtüchtigkeit", 9. Gemeinsames Symposium der DGVP & DGVM, Heringsdorf.

Auszeichnungen

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., M.P.H.): Projekt iSignIT: 1. Platz AppCircus on health at MEDICA, Düsseldorf; Projekt mARble: 1. Platz. d-elina campus Award, BITKOM e.V., Berlin; Bester Vortrag: Sauber bleiben! Standardisierte Desinfektion von iPads mit der "deBac-App. Medical Apps, Stuttgart.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Marscholke, Michael (Prof. Dr. med. Dr. Ing.): Executive Editor für den Bereich "Gerontechnologie" der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie - European Journal of Geriatrics; Mitglied des Editorial Board der Methods of Information in Medicine; Adjunct Professor der Shanghai University (2011-2014); Gründer und Leiter der Arbeitsgruppe "Wearable Sensors in Healthcare" (2010-16) der International Medical Informatics Association (IMIA); Gutachter: Methods of Information in Medicine; Gutachter: Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation; Mitglied in Programmkomitees: Artificial Intelligence in Medicine (AIME); MEDINFO; gmds; eHealth; Health Informatics Africa (HELINA); PervasiveHealth; International ICST Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare; Mitherausgeber des Themenheftes ZGG 8/2013: Sensortechnologien in der geriatrischen Sturzforschung.

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH): Berufung in den wissenschaftlichen Beirat des Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem (afgis) e.V.; Berufung als Co-Editor für das Journal auf Medical Internet Research mHealth and uHealth (JMIR mHealth uHealth); Berufung als Co-Editor für das JVVWR Assembled Issue 2014, Journal of Virtual Worlds Research; Berufung in den Fachbeirat der Stiftung Warentest; Gutachter: Journal of Medical Internet Research (JMIR); Gutachter: JMIR Research Protocols; Gutachter: BMC Medical Informatics and Decision Making; Gutachter: Methods of Information in Medicine; Gutachter: Journal for Virtual Worlds Research; Gutachter: Journal Acta Medica Academica; Gutachter: Medical & Surgical Urology; Gutachter: European Journal of Geriatrics; Session Co-Chair: 29. Jahrestagung der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V.

Behrends, Marianne (Dr. rer. biol. hum.): Leitung der Arbeitsgruppe "Ambient Assisted Living und Assistierende Gesundheitstechnologien (AAL)" der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS); Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS); Mitarbeit in den AGs "Ambient Assisted Living und Assistierende Gesundheitstechnologien (AAL)" und "Technologiegestütztes Lehren und Lernen in der Medizin (TELL)"; Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA): Mitarbeit im Ausschuss "Neue Medien".

Fisher, Julian: Peer Reviewer der WHO Guidelines for Transforming and Scaling up of Health Professionals' Education and Training; Mitglied der WHO Technical Working Group on Health Workforce Assessment Tools (WHO World Health Assembly resolution 66.23 /1.2).

TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH

■ **Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**

■ **Institut für Experimentelle Infektionsforschung: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**

■ **Institut für Experimentelle Virologie: Prof. Dr. Thomas Pietschmann**

■ **Institut für Infektionsimmunologie: Prof. Dr. Tim Sparwasser**

■ **Institut für Molekulare Bakteriologie: Prof. Dr. Susanne Häußler**

■ **Institut für Infektionsepidemiologie: Prof. Dr. Gérard Krause**

Tel.: 0511 / 220027-0 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

■ Keywords: translationale Infektionsforschung, intrinsische Immunität, angeborene Immunität, adaptive Immunität, humane Immunzellen, Hepatitis C Virus, Pseudomonas aeruginosa, vorklinische Modelle, innovative gentechnisch veränderte Mausmodelle, dendritische Zellen, regulatorische T-Zellen

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 besonderer Berücksichtigung 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 weiterer Aspekt ist 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. Weiterhin sollen Forschungsergebnisse zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren eingesetzt werden.

Im Fokus von Forschungsaktivitäten am TWINCORE stehen Hepatitiden, Infektionen der Atemwege, und Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Ein wichtiger Schwerpunkt stellt die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen dar. Aus diesen Kenntnissen können sich neue Ansätze zur Inhibition von Erregern und zur Entwicklung neuer Impfstrategien ableiten. Weiterhin werden neue vorklinische Modelle erarbeitet. Am TWINCORE sind Laboratorien eingerichtet, in denen Experimente bis zur Sicherheitsstufe S3** durchgeführt werden können. Im letzten Jahr konnte am TWINCORE eine neue in vivo Imaging Einheit mit Computer-Tomographie zur Untersuchung von Mäusen etabliert werden. Das entsprechende Messgerät IVIS-CT der Marke Perkin-Elmer steht auch Kolleginnen und Kollegen der MHH und des HZI zur Verfügung.

Vom 5. Bis zum 7. September 2013 fand das 5. TWINCORE-Symposium „Mucosal Infection and Immunology“ mit zahlreichen in- und ausländischen Sprechern und Gästen statt. Am TWINCORE hat sich neben dem TWINCORE-Symposium ein vielfältiges Vortragsprogramm etabliert, in dem Translations- und Grundlagenforscher über ihre Ergebnisse referieren. Weiterhin werden regelmäßig Vorträge am HZI per Videokonferenz in den Vortragssaal des TWINCORE übertragen. Im August 2013 fand im Rahmen der „Lower Saxony International Summer Academy (LISA)“ zum dritten Mal eine Sommerakademie für fortgeschrittene Master-Studentinnen und Studenten aus der ganzen Welt statt. Der Titel der Veranstaltung war „Inflammation, Regeneration and Immunity – Basic Aspects, Novel Approaches and Experimental Models“.

Im Folgenden sind die 4 Forschungsfelder von TWINCORE skizziert:

1. 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 Erreger-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 erregerspezifische 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.

2. 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 Leibniz Universität Hannover (LUH) werden biologische Substanzbibliotheken hinsichtlich anti-viral und anti-bakteriell wirkender 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.

3. Neue Impfstrategien

Die interessierte Öffentlichkeit nimmt „Impfungen“ als eine der erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften wahr. Dennoch gibt es weiterhin zahlreiche Infektionskrankheiten, für die keine Schutzimpfung zur Verfügung steht. Daher werden am TWINCORE neue Impfstrategien untersucht. Neben der Analyse virusähnlicher Partikel als Impfvektoren spielt dabei die in vivo Beladung spezifischer dendritischer Zellen mit Antigenen 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 Adjuvantien bezeichnet werden, werden zusammen mit Partnern am HZI und in der pharmazeutischen Industrie untersucht.

4. 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. Einerseits können 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 Bevölkerung 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. Inzwischen konnten am TWINCORE vier W3 Professuren etabliert werden. Am TWINCORE arbeiten somit Herr Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Kalinke als Geschäftsführender Direktor von TWINCORE und als Direktor des Instituts für Experimentelle Infektionsforschung, Herr Prof. Dr. rer. nat. Thomas Pietschmann als Direktor des Instituts für Experimentelle Virologie, Herr Prof. Dr. med. Tim Sparwasser als Direktor des Instituts für Infektionsimmunologie und Frau Prof. Dr. med. Susanne Häußler als Direktorin des Instituts für Molekulare Bakteriologie. Weiterhin ist die von Prof. Dr. med. Michael Ott geleitete Forschungsgruppe für Zell- und Gentherapie am TWINCORE beheimatet. Diese Gruppe ist von Herrn Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH, an das TWINCORE entsandt worden. Zu Beginn des Jahres 2013 ist PD Dr. med. Frank Pessler vom HZI ans TWINCORE gewechselt, um am Institut für Experimentelle Infektionsforschung die Arbeitsgruppe „Biomarker bei Infektionserkrankungen“ aufzubauen. Innerhalb des Instituts für Experimentelle Virologie wurden zwei Nachwuchsgruppen etabliert: Herr PD Dr. rer. nat. Eike Steinmann leitet die AG „Virus Transmission“ und Frau Juniorprof. Dr. rer. nat. Christine Goffinet die AG „Angeborene Immunität und Virale Evasion“. Innerhalb des Instituts für Infektionsimmunologie wird die Nachwuchsgruppe „Interaktion von DCs, Th17-Zellen und Tregs in gastrointestinalen Infektionen“ von Dr. Matthias Lochner geleitet. Zum Jahresende 2013 arbeiteten insgesamt 140 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am TWINCORE.

Im Folgenden sind die Berichte der vier am TWINCORE arbeitenden W3 Professoren aufgeführt. Der Bericht der am TWINCORE arbeitenden Arbeitsgruppe Ott ist in den Bericht der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie integriert. In diesem Jahr ist auch der Bericht von Herrn Prof. Dr. med. Gérard Krause über seine Aktivitäten im Bereich Infektionsepidemiologie angefügt. Herr Professor Krause ist ein von dem HZI und der MHH gemeinsam berufener Professor. Am HZI ist er Direktor der Abteilung Epidemiologie, er leitet die Arbeiten der Nationalen Kohortenstudie am CRC in Hannover, er engagiert sich im Rahmen vielfältiger Forschungs- und Lehraktivitäten an der MHH, und er berät das TWINCORE in infektionsepidemiologischen Fragestellungen.

TWINCORE - Institut für Experimentelle Infektionsforschung

■ Leiter: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511-2200270 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de/forschung/institute/experimentelle-infektionsforschung/

- Keywords: Typ I Interferon, anti-virale Immunantwort, Mausmodelle, primäre humane Immunzellen, Biomarker, therapeutische monoklonale Antikörper, Impfstoffe, Adjuvanzen, Formulierungen

Forschungsprofil

Nach einer Infektion werden in der Regel innerhalb von Stunden Mechanismen der angeborenen Immunität aktiviert, die für die ersten Tage das Überleben des Wirts sichern. Es dauert Wochen, bevor das adaptive Immunsystem so weit aktiviert ist, dass es in der Lage ist, Pathogene zu eliminieren, oder zumindest deren Vermehrung zu inhibieren. Wir beforschen primär die Pathogenese von viralen Infektionserkrankungen mit einem Schwerpunkt auf Hepatitis Viren, Herpes Viren und Influenza Viren. Wir suchen Biomarker, die für Infektionserkrankungen relevant sind, und wir untersuchen neue Strategien zur Prävention und Behandlung von Infektionserkrankungen.

Virale Pathogenese

Bei viralen Infektionen spielen insbesondere frühe Typ I Interferon-Antworten eine kritische Rolle. 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 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, eine wichtige Rolle. Wir untersuchen, welchen Einfluss frühe Typ I Interferon-Antworten auf die Induktion adaptiver Immunantworten haben. Neben innovativen Mausmodellen mit einer konditionellen Typ I Interferon-Rezeptor Deletion kommen Mäuse zum Einsatz, bei denen gleich mehrere PRR Plattformen deletiert sind. Weiterhin werden Experimente mit primären humanen Immunzellen durchgeführt.

Biomarker für Infektionskrankheiten

Zum Jahresbeginn 2013 wechselte PD Dr. med. Frank Pessler vom HZI ans TWINCORE, um die Arbeitsgruppe „Biomarker für Infektionskrankheiten“ aufzubauen. Biomarker sind Moleküle oder andere Messgrößen, die dazu beitragen sollen, (i) eine präzise Diagnose zu stellen (diagnostische Biomarker), (ii) die Krankheitsschwere zu bestimmen, (iii) den Krankheitsverlauf oder ein Therapieansprechen vorherzusagen (prognostische Biomarker), (iv) oder aber auch die Krankheitsentstehung besser zu verstehen (funktionelle Biomarker). Die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein werden in der medizinischen Praxis häufig als diagnostische Biomarker zur Unterscheidung von viralen und bakterielle Infektionen und als prognostische Biomarker zur Bestimmung des Krankheitsverlaufs untersucht. Objektive biostatistische Maßstäbe für die Genauigkeit von diagnostischen Tests,

wie z.B. die "Receiver Operating Characteristic"-(ROC) Kurven-Analyse, haben jedoch gezeigt, dass diese Marker in vielen Fällen ungenau sind. Daher suchen wir nach neuen, präziseren Biomarkern für Infektions- und Entzündungsprozesse. Hierzu nutzen wir die in der jüngeren Vergangenheit entwickelten (1) analytischen Hochdurchsatzverfahren wie Tiefensequenzierung, Metabolomik und Proteomik für explorative Bestimmungen, (2) gezielte Messungen von einzelnen Hypothese-basierten Faktoren und (3) experimentelle Ansätze an der Laborbank. Unsere Schwerpunkte liegen zurzeit auf der Biomarkerforschung im Bereich der akuten Atemwegs- und Hautinfektionen sowie auf der Erforschung von Zusammenhängen zwischen Infektionen und Stoffwechselstörungen. Für den Zugang zu Bioproben von klinisch gut charakterisierten Patienten (und Kontrollen) bauen wir ein europaweites Netz von Kooperationspartnern auf, was insbesondere durch unsere Beteiligung an dem EU FP7-geförderten Projekt „Combatting Antibacterial Resistance in Europe“ (COMBACTE) begünstigt wird. Deutschlandweite Kooperationen bestehen über das Programm „Individualisierte Medizin (iMed)“ der Helmholtz-Gemeinschaft.

Neue Strategien zur Prävention und Behandlung von Infektionserkrankungen

In den letzten Jahren sind im Bereich der biologischen Arzneimittel dramatische Durchbrüche gelungen. Viele verschiedene monoklonale Antikörper werden in der Therapie unterschiedlichster Erkrankungen eingesetzt und derzeit befinden sich dutzende neuer Reagenzien in der Entwicklung. Wir untersuchen, wie die konstanten Antikörperanteile über Fc-Rezeptoren mit anderen Zellen interagieren und welchen Einfluss derartige Interaktionen auf die Antikörperfunktionen haben. Im Fokus stehen derzeit monoklonale Antikörper, die gegen Oberflächenantigene von T-Zellen gerichtet sind. Für diese Untersuchungen entwickeln wir neue Testsysteme, die auf vorbehandelten Immunzellen des menschlichen Bluts oder auf Immunzellen aus sekundären lymphatischen Organen, wie zum Beispiel den Tonsillen, basieren. Eine weitere wichtige Gruppe von biologischen Arzneimitteln sind Impfstoffe. Insbesondere durch die Entwicklung neuer Adjuvanzen zeichnen sich vielversprechende Optionen ab. Wir untersuchen die Eigenschaften von RNA-basierten Adjuvanzen. Einen weiteren Fokus stellen neuen Formulierungen dar. Wir untersuchen Verkapselungsmethoden, die eine selektive Beladung von humanen Antigen-präsentierenden Zellen mit aktiven Substanzen erlauben. Um die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Ansätzen noch besser bei der Beantragung und Durchführung klinischer Prüfungen anzuwenden, werden gemeinsam mit der Danish Medicines Agency Untersuchungen im Bereich der regulatorischen Forschung durchgeführt.

Forschungsprojekte

Dramatische Verstärkung der superagonistischen anti-CD28-Stimulation von humanen T-Zellen durch Interaktion mit Fc-Rezeptor exprimierenden B-Zellen

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 Immunzellen des menschlichen Blutes und in 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 Bedeutung, 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. Tatsächlich haben unsere Arbeiten aber aufgedeckt, dass trotz der Expression als IgG4 TGN1412-dekorierte T-Zellen durch Koinkubation mit dem Fc-Rezeptor CD32 exprimierenden B-Zellen eine dramatisch verstärkte Reaktivität zeigen. Für diese Experimente haben wir ein Protokoll adaptiert, bei dem Immunzellen des menschlichen Blutes in hoher Dichte für 2 Tage vorinkubiert wurden und dann eine erhöhte Reaktionsbereitschaft zeigten (Bartholomaeus et al., J. Immunol. 2014).

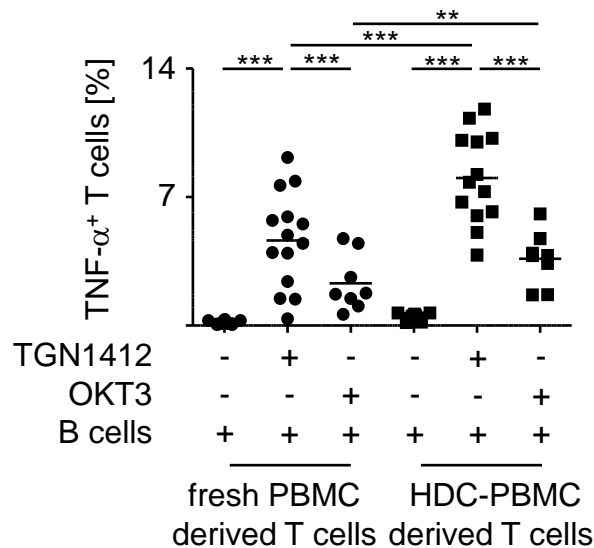


Abb. 1: Direkt aus dem menschlichen Blut isolierte Immunzellen reagieren schwächer auf superagonistische anti-CD28 Stimulation als zuvor bei hoher Dichte vorinkubierte Immunzellen. Frisch isolierte mononukleäre Zellen aus peripherem Blut (PBMC) oder bei hoher Dichte für 2 Tage vorinkubierte PBMC (HDC-PBMC) wurden mit 1 µg/ml TGN1412 (anti-CD28) oder OKT3 (anti-CD3) inkubiert und dann mit aufgereinigten B-Zellen kokultiviert. Nach 6 h Inkubation wurde die intrazelluläre Expression des Zytokins TNF-α in T-Zellen mittels FACS gemessen.

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schraven, Burkhart (Prof. Dr.), Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: DFG/SFB854

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, Cicin-Sain, Luka (Prof. Dr.), HZI; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

Helmholtz-Alberta Initiative in Infectious Disease Research (HAI-IDR): Hepatitis C virus triggered innate Immunity

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Experimentelle Virologie, TWINCORE; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: Land Niedersachsen

Die Rolle von Typ I Interferon bei der Inhibition der Ausbreitung viraler Erreger im zentralen Nervensystem

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung Neurologie, MHH, Bradke, Frank (Prof. Dr.), Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Lienenklaus, Stefan (Dr.), Weiss, Siefried (Dr.), Abteilung für Molekulare Immunologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

Entwicklung einer neuen Formulierung zur zellspezifischen Antibiotika-Therapie am Beispiel von *Mycobacterium tuberculosis* und *M. avium*

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Frenz, Theresa (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie, Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand

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

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; Förderung: interne Mittel

Analyse Vakzin-induzierter Immunantworten in gesunden Probanden und Retuximab behandelten Patienten

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Schmidt, Reinhold (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH; Förderung: interne Mittel

Identifizierung neuer Biomarker für akute bakterielle Infektionen. *Combating Antibacterial Resistance in Europe (COMBACTE), WP5E „Diagnostics and Biomarkers“*

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank, MHH, Abel, Laurent (Prof. Dr.), INSERM, Université Descartes, Paris, Vila, Jordi (Prof. Dr.), Universität de Barcelona, Sievers, Jörg (Dr.), Glaxo-Smith-Kline, London, Welte, Tobias (Prof. Dr.), MHH, Schreiber, Jens (Prof. Dr.), Otto-von Guericke Universität Magdeburg; Förderung: Europäische Union

Identifizierung von neuen Biomarkern für frühe Diagnose und Risikostratifizierung bei akuten Atemwegsinfektionen. *Helmholtz Gemeinschaft Cross Programme Activity „Individualized Medicine“ (iMed)*

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

Rolle von immunoresponse gene 1 (Irg1) und Itakonsäure in der antiviralen Immunität

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Hiller, Karsten (Dr.), Universität Luxemburg; Förderung: interne Mittel

MicroRNAs als Biomarker im Liquor cerebrospinalis

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Trebst, Corinna (PD Dr.), MHH; Förderung: interne Mittel

Rolle von Infektionen bei chronischen Stoffwechselstörungen. Helmholtz Gemeinschaft Portfolio Topic „Metabolism and Chronic Diseases“

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Pawlita, Michael (Dr.), Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg; Guzman, Carlos (Prof. Dr.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

Entwicklung von molekulardiagnostischen Multiplex-Assays für den ereignisnahen Nachweis von Atemwegsinfektionserregern. German-Egyptian Research Funds (GERF)

■ Projektleitung: Bahgat-Riad, Mahmoud (Dr.), Pessler, Frank (PD Dr.); Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Aiuti A, Cossu G, de Felipe P, Galli MC, Narayanan G, Renner M, Stahlbom A, Schneider CK, Voltz-Girolot C. The committee for advanced therapies' of the European Medicines Agency reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013;24(2):47-54

Barkholt L, Flory E, Jekerle V, Lucas-Samuel S, Ahnert P, Bisset L, Büscher D, Fibbe W, Foussat A, Kwa M, Lantz O, Maciulaitis R, Palomäki T, Schneider CK, Sensebe L, Tachdjian G, Tarte K, Tosca L, Salmikangas P. Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies-bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy* 2013;15(7):753-759

Beffa CD, Slansky E, Pommerenke C, Klawonn F, Li J, Dai L, Schumacher HR Jr, Pessler F. The relative composition of the inflammatory infiltrate as an additional tool for synovial tissue classification. *PLoS One* 2013;8(8):e72494

Britten CM, Singh-Jasuja H, Flamion B, Hoos A, Huber C, Kallen KJ, Khleif SN, Kreiter S, Nielsen M, Rammensee HG, Sahin U, Hinz T, Kalinke U. The regulatory landscape for actively personalized cancer immunotherapies. *Nat Biotechnol* 2013;31(10):880-882

Bunse CE, Borchers S, Varanasi PR, Tischer S, Figueiredo C, Immenschuh S, Kalinke U, Köhl U, Goudeva L, Maecker-Kolhoff B, Ganser A, Blaszczyk R, Weissinger EM, Eiz-Vesper B. Impaired Functionality of Antiviral T Cells in G-CSF Mobilized Stem Cell Donors: Implications for the Selection of CTL Donor. *PLoS One* 2013;8(12):e77925

Eichler HG, Bloechl-Daum B, Brasseur D, Breckenridge A, Leufkens H, Raine J, Salmonson T, Schneider CK, Rasi G. The risks of risk aversion in drug regulation. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(12):907-916

Elsaman AM, Radwan AR, Akmatov MK, Della Beffa C, Walker A, Mayer CT, Dai L, Nativ S, Rygg M, Atsali E, Saijo K, Ogdie AR, Srinivasulu N, Fathi N, Schumacher HR, Pessler F. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: A systematic analysis of 101 reported cases. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(3):405-412

Goulet ML, Olagnier D, Xu Z, Paz S, Belgnaoui SM, Lafferty EI, Janelle V, Arguello M, Paquet M, Ghneim K, Richards S, Smith A, Wilkinson P, Cameron M, Kalinke U, Qureshi S, Lamarre A, Haddad EK, Sekaly RP, Peri S, Balachandran S, Lin R, Hiscott J. Systems analysis of a RIG-I agonist inducing broad spectrum inhibition of virus infectivity. *PLoS Pathog* 2013;9(4):e1003298

Högner K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, Kalinke U, Walmrath HD, Bodner J, Gattenlöhner S, Lewe-Schlösser P, Matrosovich M, Seeger W, Lohmeyer J, Herold S. Macrophage-expressed IFN-beta contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. *PLoS Pathog* 2013;9(2):e1003188

Lebel ME, Daudelin JF, Chartrand K, Tarrab E, Kalinke U, Savard P, Labrecque N, Leclerc D, Lamarre A. Nanoparticle Adjuvant Sensing by TLR7 Enhances CD8+ T Cell-Mediated Protection from *Listeria* Monocytogenes Infection. *J Immunol* 2014;192(3):1071-1078

Liehl P, Zuzarte-Luis V, Chan J, Zillinger T, Baptista F, Carapau D, Konert M, Hanson KK, Carret C, Lassnig C, Müller M, Kalinke U, Saeed M, Chora AF, Golenbock DT, Strobl B, Prudencio M, Coelho LP, Kappe SH, Superti-Furga G, Pichlmair A, Vigarrio AM, Rice CM, Fitzgerald KA, Barchet W, Mota MM. Host-cell sensors for *Plasmodium* activate innate immunity against liver-stage infection. *Nat Med* 2014;20(1):47-53

Melchiorri D, Pani L, Gasparini P, Cossu G, Ancans J, Borg JJ, Drai C, Fiedor P, Flory E, Hudson I, Leufkens HG, Müller-Berghaus J, Narayanan G, Neugebauer B, Pokrotnieks J, Robert JL, Salmonson T, Schneider CK. Regulatory evaluation of Glybera in Europe - two committees, one mission. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(9):719-c1. Epub 2013 Aug 19

Pessler F, Ogdie AR, Mayer CT, Kretzschmar WW, Dai L, Elsaman AM, Einhorn E, Krenn V, Schumacher HR. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: polyarthritis without synovial infiltration of CD20+ or CD38+ cells. *Amyloid* 2014;21(1):28-34

Prete F, Catucci M, Labrada M, Gobessi S, Castiello MC, Bonomi E, Aiuti A, Vermi W, Cancrini C, Metin A, Hambleton S, Bredius R, Notarangelo LD, van der Burg M, Kalinke U, Villa A, Benvenuti F. Wiskott-Aldrich syndrome protein-mediated actin dynamics control type-I interferon production in plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 2013;210(2):355-374

Preusse M, Tantawy MA, Klawonn F, Schughart K, Pessler F. Infection- and procedure-dependent effects on pulmonary gene expression in the early phase of influenza A virus infection in mice. *BMC Microbiol* 2013;13:293-2180-13-293

Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 2013;72(3):315-318

Siegfried A, Berchtold S, Manncke B, Deuschle E, Reber J, Ott T, Weber M, Kalinke U, Hofer MJ, Hatesuer B, Schughart K, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrabec de Angelis M, Weber F, Hornef MW, Autenrieth IB, Bohn E. IFIT2 Is an Effector Protein of Type I IFN-Mediated Amplification of Lipopolysaccharide (LPS)-Induced TNF-alpha Secretion and LPS-Induced Endotoxin Shock. *J Immunol* 2013;191(7):3913-3921

Svitek N, Gerhauser I, Goncalves C, Grabski E, Döring M, Kalinke U, Anderson DE, Cattaneo R, von Messling V. Morbillivirus Control of the Interferon Response: Relevance of STAT2 and mda5 but not STAT1 for Canine Distemper Virus Virulence in Ferrets. *J Virol* 2014;88(5):2941-2950

Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs* 2013;27(3):203-211

Vestergaard HT, D'Apote L, Schneider CK, Herberts C. The evolution of nonclinical regulatory science: advanced therapy medicinal products as a paradigm. *Mol Ther* 2013;21(9):1644-1648

Abstracts

2013 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Grabski, Elena (Dr. rer. nat. Dipl. Biochem.): Analysis of hepatitis C virus induced innate immunity.

Soldner, Claudia Corinna (Dr. rer. nat.): Molekulare Mechanismen neuartiger Adjuvantien zur Verstärkung antiviraler Immunantworten.

Stipendien

Vogel, Stephanie (Dr.): Immune-related Pathologies: Understanding Leukocyte Signaling and Emerging therapies - IMPULSE 2013, an EFIS-EJI Symposium in Matrahaza, Hungary.

Heinrich, Julia: Cytokines Meeting in San Francisco vom 29.9.-3.10.2013 gefördert durch DGfI und Biolegend.

Grabski, Elena (Dr.): HCV in Melbourne.

Araujo, Leonardo: Stipendium durch Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Brasilien) für einen 9-monatigen Forschungsaufenthalt in der AG Pessler.

Abd-El Shafy, Dina: Higher Education and Scientific Research of the Arab Republic of Egypt, Foreign Science Mission (6-monatiger

Forschungsaufenthalt in AGs Pessler und Pietschmann).

Roshdy, Ahmed: 4-wöchiger Forschungsaufenthalt in AG Pessler gefördert durch den DAAD.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Leiter der Translationsallianz Niedersachsen (TRAIN), 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); Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des Biomolekularen Wirkstoffzentrums (BMWZ) der Leibniz-Universität Hannover; Gutachter für Forschungsförderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland; Agence National de la Recherche (ANR), Frankreich; Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Österreich; Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; German-Israeli-Foundation (GIF); Health Research Board (HRB), Netherlands; Organisation for Health Research and Development (NOHRD), Niederlande; Swedish Research Council (SRC), Schweden; Ad hoc Reviewer für die Fachzeitschriften *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.

Pessler, Frank (PD Dr.): Koordinator von Work Package 5E „Diagnostics and Biomarkers“ des EU-geförderten europaweiten Forschungsverbundes Combatting Antibacterial Resistance in Europe (COMBACTE); Mitglied des Führungskomitees der Helmholtz Cross Programme Aktivität „Individualisierte Medizin (iMed)“; Mitglied der Thematischen Arbeitsgruppe „Infektion und Immunität“ der deutschen Nationalen Kohorte (NaKo). Editorielle Tätigkeiten: Mitglied des Editorial Board des *Journal of Clinical Rheumatology*. Ad hoc Gutachter für die Fachzeitschriften *Aktuelle Rheumatologie*, *Allergy*, *Arthritis & Rheumatism*, *Arthritis Research and Therapy*, *BMC Medical Genomics*, *BMC Musculoskeletal Diseases*, *British Journal of Pharmacology*, *Clinical Rheumatology*, *Journal of Clinical Rheumatology*, *Journal of Rheumatology*, *Klinische Pädiatrie*, *Medical Devices: Evidence and Research*, *Molecular & Cellular Biology Letters*, *Molecular Medicine*, *Monatszeitschrift für Pädiatrie*, *Osteoarthritis & Cartilage*, *Planta Medica*, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *Clinical and Experimental Immunology*.

TWINCORE - Institut für Experimentelle Virologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511-220027130 • E-Mail: pietschmann.thomas@mh-hannover.de • www.twincore.de

- Keywords: Hepatitis C Virus, HCV, Respiratorisches Syncytial Virus, RSV, Humanes Immundefizienz-Virus, HIV, Angeborene Immunität, Virale Evasion

Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt des Instituts für Experimentelle Virologie am TWINCORE liegt auf der Untersuchung molekularer Replikationsmechanismen humanpathogener Erreger aus der Gruppe der RNA-Viren. Hierbei erforschen wir neben dem Hepatitis-C-Virus (HCV) auch das Respiratorische-Syncytial-Virus (RSV). Im Jahr 2013 wurde in unserem Institut eine W1-Juniorprofessur für Zellbiologie von RNA-Virusinfektionen eingerichtet und im Oktober mit Frau Professor Christine Goffinet besetzt. Durch ihre langjährige Erfahrung und erfolgreiche Arbeit auf dem Gebiet der angeborenen Immunität und der viralen Immunevasion konnten wir so einen wichtigen Forschungsschwerpunkt des Instituts wesentlich verstärken.

RNA-Viren sind sehr variable Krankheitserreger, die Auslöser vieler humaner Infektionskrankheiten sind. RSV ist weltweit verbreitet und vor allem ein Problem bei Kleinkindern und bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem, beispielsweise durch die Immunsuppression nach Transplantationen. Das Virus löst eine Entzündung der Atemwege aus, die bisweilen schwer verläuft. Derzeit gibt es kaum Therapiemöglichkeiten und auch keinen Impfstoff, der vor der Ansteckung mit dem Virus schützt. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie (Prof. Dr. Gesine Hansen) und dem Institut für Virologie (Prof. Dr. Thomas Schulz) untersuchen wir Wirts- und Erregerdeterminanten, die den Verlauf der RSV-Infektion beeinflussen. Hierbei konzentrieren wir uns auf die Bedeutung von Genen der angeborenen Immunität sowie auf virale Faktoren, die den Zelleintritt vermitteln.

Im Bereich der Hepatitis-C arbeiten wir gefördert durch ein ERC Starting Grant und in Kooperation mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Prof. Dr. Michael Manns) sowie dem Institut für Experimentelle Immunologie des TWINCORE (Prof. Dr. Ulrich Kalinke) an der Entwicklung von Kleintiermodellen für HCV. Diese Modelle sollen in Zukunft für Untersuchungen zu Pathogenese der Hepatitis-C und für die Impfstoffentwicklung genutzt werden. Darüber hinaus verfolgen wir, gefördert durch des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung, ein gemeinsames Forschungsprojekt in dem wir molekulare Mechanismen analysieren, welche bei Patienten mit Übergewicht das Ansprechen auf die antivirale Therapie negativ beeinflussen. Ziel ist es hierbei neue Zusammenhänge aufzudecken und Biomarker zu identifizieren, die es ermöglichen HCV-Patienten der optimalen Therapie zuzuführen.

Forschungsprojekte

VIRAFRONT- species barriers of hepatitis C virus replication

RNA Viren sind verantwortlich für zahlreiche akute und chronische Virusinfektionskrankheiten. Während manche dieser Erreger, wie beispielsweise das Hepatitis-C-Virus (HCV), einen sehr engen Wirtstropismus zeigen, sind andere (z.B. Gelbfieber Virus, Dengue Virus) in der Lage unterschiedliche Wirte (Menschen und Tiere) zu infizieren. Aufgrund dieses breiten Wirtstropismus können letztere Viren zoonotische Infektionen, das heißt Infektionen, die von Tieren auf den Menschen übertragen werden, verursachen.

Die Mechanismen, die dafür verantwortlich sind, dass manche Viren einen sehr engen Tropismus haben, während andere sich in unterschiedlichen Spezies vermehren, sind nur unzureichend verstanden. Einerseits spielt hier der „Spezi-

alisierungsgrad“ des Virus eine Rolle: Viren sind für ihre Vermehrung immer auf eine geeigneten Wirtszelle angewiesen und nutzen im Laufe ihres Vermehrungszyklus mehr oder weniger viele Eiweiße der Wirtszelle. Je nachdem ob diese sogenannten zellulären Kofaktoren zwischen verschiedenen Wirtsspezies konserviert sind, ist das Virus in der Lage sie in beiden Spezies zu nutzen und sich entsprechend in beiden Spezies zu vermehren. Fehlen aber die geeigneten Kofaktoren oder sind diese zwar vorhanden aber aufgrund genetischer Unterschiede nicht auf das Virus abgestimmt, ist der Erreger nicht in der Lage sich in der „fremden“ Spezies zu verbreiten. Hierbei scheitert die Virusvermehrung oft bereits beim Zelleintritt, da die geeigneten Eintrittsfaktoren nicht vorhanden sind.

Andererseits trifft das Virus beim Wechsel der Wirtsspezies (beispielsweise von einem Tier auf den Menschen) auf andersartige wirtseigene Verteidigungsmechanismen, die die Virusvermehrung unterdrücken: Die Virusreplikation in einer Wirtszelle hinterlässt Spuren, sogenannte pathogen-assoziierte molekulare Muster (pathogen associated molecular patterns, PAMPS). Diese virustypischen Strukturen werden von zellulären Rezeptoren erkannt, die über verschiedene Signalkaskaden ein Alarmsignal weiterleiten das wiederum zur Bildung zahlreicher zellulärer Faktoren führt, welche die Virusvermehrung abwehren. In vielen Fällen verfügen Viren über eigene Eiweiße, die in ihrer „gewohnten“ Wirtsspezies diese Mechanismen der angeborenen Immunität (innate immunity) stören, so dass die Virusreplikation nicht ausreichend unterdrückt werden kann. Treffen diese viralen „Offensivstrategien“ allerdings bei einem Wirtswechsel auf unbekannte oder genetisch andersartige Verteidigungsmechanismen, ist das Virus unter Umständen nicht in der Lage diese außer Gefecht zu setzen. Entsprechend wird die Infektion durch die angeborene Immunität kontrolliert.

Das detaillierte Verständnis der molekularen Mechanismen, welche kontrollieren, ob ein Virus von einer Spezies auf eine andere wechseln kann, ist von grundlegender Bedeutung, um Risiken für zoonotische Infektionen des Menschen einzuschätzen. Bei humanspezifischen Erregern, wie beispielsweise HCV, ist dieses Wissen von entscheidender Bedeutung, um geeignete Tiermodelle für die Entwicklung neuer Therapien und von Impfstoffen voranzutreiben.

Vor diesem Hintergrund untersuchen wir im Rahmen des vom European Research Council geförderten Projekts „VIRAFRONT“ am Beispiel des HCV, welche Faktoren dafür verantwortlich sind, dass sich das Virus nicht in Leberzellen der Maus vermehren kann. In Kooperation mit Partnern an der MHH, dem TWINCORE und dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig konnten wir kürzlich die molekularen Voraussetzungen klären unter denen HCV sich in murinen Leberzellen vermehren kann. So ist das Virus für den Zelleintritt in die Mauszellen auf die Verfügbarkeit von zwei humanen Zelleintrittsfaktoren angewiesen (CD81 und Occludin). Darüber hinaus kann sich das Virus in den murinen Leberzellen nur dann fortpflanzen, wenn zentrale Signalwege der angeborenen Immunität ausgeschaltet werden.

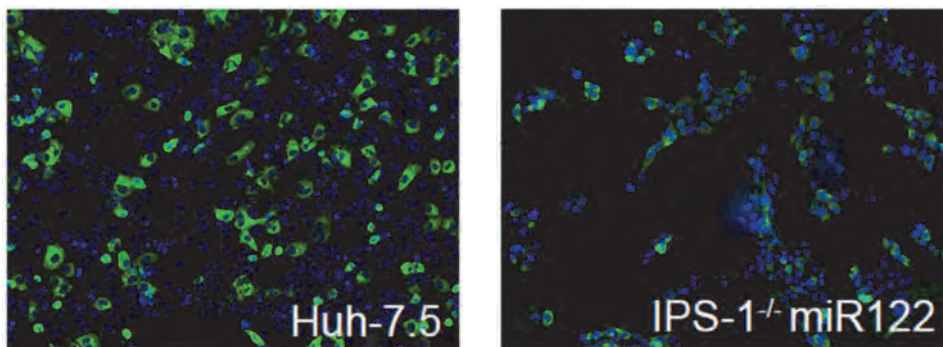


Abb. 1: Vermehrung des HCV in Mausleberzellen. Durch genetische Veränderung von Mausleberzellen ist HCV in der Lage sich in den Nagerzellen zu vermehren. Die Minimalvoraussetzung für die HCV Replikation in Mausleberzellen ist die Verfügbarkeit der humanen Eintrittsfaktoren CD81 und Occludin. Darüber hinaus ist das Ausschalten von Signalwegen der angeborenen Immunität entscheidend. Zellen, die das Virus replizieren weisen das virale Protein NS5A auf und sind in der geeigneten NS5A-spezifischen Immunmarkierung an der grünen Farbe zu erkennen. Die DNA der Zellkerne wurde blau eingefärbt. Oben, humane Leberzelle (Huh-7.5). Unten, murine Leberzelle (MAVS-/-miR-122).

In Zukunft wollen wir im Rahmen dieses Projektes prüfen, welche weiteren Faktoren HCV benötigt, um sich noch effektiver in den Mauleberzellen zu vermehren. Zu diesem Zweck durchsuchen wir sogenannte cDNA Bibliotheken nach humanen Replikationskofaktoren, welche die Vermehrung des Virus in Mausleberzellen stimulieren. Ist das Virus erst in der Lage sich hoch effizient in Mausleberzellen zu vermehren ist es denkbar, dass in Zukunft die Inaktivierung der angeborenen Immunität der Zellen nicht mehr erforderlich ist. Dies wiederum wär eine wichtige Grundlage für die Entwicklung voll immunkompetenter Kleintiermodelle für HCV.

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), TWINCORE, Kröger, Andrea (Dr.), HZI, Braunschweig, Manns, Michael (Prof. Dr.), Gastroenterologie, MHH, Kühnel, Florian (Prof. Dr.), Gastroenterologie, MHH; Förderung: ERC starting grant

Weitere Forschungsprojekte

Interaktion des Hepatitis-C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH, von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH, Ciesek, Sandra (PD Dr.), Gastroenterologie, MHH, Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Gastroenterologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A6

Bedeutung der HCV Hüllproteine für die Assemblierung und Freisetzung infektiöser Viren

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.) Steinmann, Eike (PD Dr.); Kooperationspartner: Sarrazin, Christoph (Prof. Dr.), Uniklinikum Frankfurt, Ciesek, Sandra (PD Dr.), Gastroenterologie, MHH, Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Gastroenterologie, MHH; Förderung: DFG PI 734/2-1

Viral and cellular factors modulating innate HCV immune control

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sällberg, Matti (Prof. Dr.), Karolinska Institut, Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), TWINCORE; Förderung: GRK 1273

Helmholtz-Alberta Initiative - Infectious Diseases Reserach

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), TWINCORE, Schang, Luis (Prof. Dr.), University Alberta, Guzman, Carlos (Prof. Dr.), Helmholtz Centre for Infection Reserach; Förderung: HAI-IDR (SO-073)

Characterization of the secretory glycoprotein 90K as an antiviral restriction factor

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr.); Förderung: DFG, GO2153/2-1

Originalpublikationen

Anggakusuma, Colpitts C. C., Schang L. M., Rachmawati H., Frentzen A., Pfaender S., Behrendt P., Brown R. J., Bankwitz D., Steinmann J., Ott M., Meuleman P., Rice C. M., Ploss A., Pietschmann T., Steinmann E.. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304299

Brown R. J., Koutsoudakis G., Urbanowicz R. A., Mirza D., Ginkel C., Riebesehl N., Calland N., Albecka A., Price L., Hudson N., Descamps V., Backx M., McClure C. P., Duverlie G., Pecheur E. I., Dubuisson J., Perez-Del-Pulgar S., Fornis X., Steinmann E., Tarr A. W., Pietschmann T., Ball J. K.. Analysis of serine codon conservation reveals diverse phenotypic constraints on Hepatitis C Virus

glycoprotein evolution. *J.Virol.* 2014;88(1):667-678

Deest M., Westhaus S., Steinmann E., Manns M. P., von Hahn T., Ciesek S.. Impact of single nucleotide polymorphisms in the essential HCV entry factor CD81 on HCV infectivity and neutralization. *Antiviral Res.* 2014;101(1):37-44

Doerrbecker J., Meuleman P., Kang J., Riebesehl N., Wilhelm C., Friesland M., Pfaender S., Steinmann J., Pietschmann T., Steinmann E.. Thermostability of seven hepatitis C virus genotypes in vitro and in vivo. *J.Viral Hepat.* 2013;20(7):478-485

Frentzen A., Anggakusuma E., Gürlevik E., Hueging K., Knocke S., Ginkel C., Brown R. J., Heim M., Dill M. T., Kröger A., Kalinke U.,

Kaderali L., Kuehnel F., Pietschmann T.. Cell entry, efficient RNA replication, and production of infectious hepatitis C virus progeny in mouse liver-derived cells. *Hepatology* 2014;59(1):78-88

Gentzsch J., Brohm C., Steinmann E., Friesland M., Menzel N., Vieyres G., Perin P. M., Frentzen A., Kaderali L., Pietschmann T.. hepatitis c Virus p7 is critical for capsid assembly and envelopment. *PLoS Pathog.* 2013;9(5):e1003355

Haid S., Grethe C., Dill M. T., Heim M., Kaderali L., Pietschmann T.. Isolate-dependent use of Claudins for cell entry by hepatitis C virus. *Hepatology* 2014;59(1):24-34

Hamming O. J., Terczynska-Dyla E., Vieyres G., Dijkman R., Jorgensen S. E., Akhtar H., Siupka P., Pietschmann T., Thiel V., Hartmann R.. Interferon lambda 4 signals via the IFNlambda receptor to regulate antiviral activity against HCV and coronaviruses. *EMBO J.* 2013;32(23):3055-3065

Hueging K., Doepke M., Vieyres G., Bankwitz D., Frentzen A., Doerrbecker J., Gumz F., Haid S., Wölk B., Kaderali L., Pietschmann T.. Apolipoprotein E co-determines tissue-tropism of hepatitis C virus and it is crucial for viral cell-to-cell transmission by contributing to a post-envelopment step of assembly. *J.Virol.* 2014;88(3):1433-1446

Nandakumar R., Finsterbusch K., Lipps C., Neumann B., Grashoff M., Nair S., Hochnadel I., Lienenklaus S., Wappler I., Steinmann E., Hauser H., Pietschmann T., Kröger A.. Hepatitis C Virus Replication in Mouse Cells Is Restricted by IFN-Dependent and -Independent Mechanisms. *Gastroenterology* 2013;145(6):1414-1423.e1

Pfaender S., Heyden J., Friesland M., Ciesek S., Ejaz A., Steinmann J., Steinmann J., Malarski A., Stoiber H., Tsiavaliaris G., Bader W., Jahreis G., Pietschmann T., Steinmann E.. Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. *J.Infect.Dis.* 2013;208(12):1943-1952

Steinmann E., Doerrbecker J., Friesland M., Riebesehl N., Ginkel C., Hillung J., Gentzsch J., Lauber C., Brown R., Frentzen A., Pietschmann T.. Characterization of hepatitis C virus intra- and intergenotypic chimeras reveals a role of the glycoproteins in virus envelopment. *J.Virol.* 2013;87(24):13297-13306

Steinmann E., Pietschmann T.. Cell culture systems for hepatitis C virus. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 2013;369:17-48

Abstracts

2013 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bürgel, Bernadette Sophie (Dr. med.): Charakterisierung des Hepatitis-C-Virus-Eintritts und der RNA-Replikation in neuronalen und anderen extrahepatischen Zellen.

Frentzen, Anne (Dr. rer. nat. M.Sc.Biomedicine): Determinants of hepatitis C virus species tropism.

Heyden, Julia Mareike (Dr. med.): Einfluss von Muttermilch und Samenflüssigkeit auf die Hepatitis-C-Virus -Stabilität und -Infektiosität.

Hüging, Kathrin (Dr. rer. nat. M.Sc.): Identification of host determinants of HCV tropism and particle assembly.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied von *Journal of Virology* und *Journal of 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. Topic-Sprecher am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung.

TWINCORE - Institut für Infektionsimmunologie

■ Leiter: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511/220027-201 • E-Mail: sparwasser.office@mh-hannover.de • www.twincore.de/infektionsimmunologie

■ Keywords: Dendritische Zellen, Makrophagen, Th17 Zellen, regulatorische T-Zellen, Infektion, Infektionsforschung, Impfung

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) für die Aktivierung der wichtigsten positiven Regulatoren des Immunsystems und Initiatoren adaptiver Immunantworten, der dendritischen Zellen (DZ). DZ 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 (Tregs) führen. Diese besonderen Eigenschaften machen DZ zu einem wertvollen Ziel für die Entwicklung von optimierten Vakzinierungsstrategien gegen Pathogene, die neben der Aktivierung bestimmter DZ-Subpopulationen gleichzeitig die Induktion bzw. Expansion von Treg Populationen verhindern. Tregs gelten als wichtigste negative Regulatoren adaptiver Immunantworten und werden wegen dieser essentiellen Funktion am Institut für Infektionsimmunologie ebenfalls intensiv untersucht. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen Änderungen im Metabolismus von Immunzellen und deren Differenzierung bzw. Funktion.

Studien, die im murinen Modellsystem auf Tregs und DZ abzielen, besitzen allerdings Limitationen: Diese Zellen haben gemeinsam, dass sie einer detaillierten Untersuchung schlecht zugänglich sind. So existieren z.B. DZ-Subpopulationen, die teilweise sehr spezialisierte Aufgaben einschließlich der Induktion von Toleranz besitzen sollen, in extrem geringer Anzahl in verschiedenen lymphatischen Organen. Aus diesem Grunde entwickeln wir in unserem Labor transgene Mausmodelle, die eine Untersuchung und Manipulation dieser Zellpopulationen in vivo erlauben. Die Verwendung transgener und gendefizienter Mausmodelle ermöglicht uns die Untersuchung der Rolle von Molekülen der TLR-Familie und des TLR-Signalwegs in DZ und DZ-Subpopulationen bei der Induktion bzw. Regulation von Immunantworten nach Infektionen mit unterschiedlichen infektiösen Erregern. Diesbezüglich erforscht Dr. Franz Puttur im Rahmen der HiLF Förderung die Rolle des Adaptormoleküls MyD88 in plasmazytoiden DZ, einer speziellen DZ-Subpopulation, während der Infektion mit dem murinen Cytomegalie Virus. Des Weiteren leitet Dr. Matthias Lochner am Institut eine Nachwuchsgruppe zum Thema „Interaktion von DZ, Th17 Zellen und Tregs in gastrointestinalen Infektionen“ mit Fokus auf der Erforschung der Th17 T-Zellpopulation. Th17 T-Zellen stehen im Verdacht, in Autoimmunerkrankungen stark entzündungsfördernd zu wirken, spielen im Darm aber auch eine wichtige Rolle für die Immunantwort gegen infektiöse Erreger. In diesem Zusammenhang liegt ein weiterer Schwerpunkt auf der Interaktion zwischen den infektiösen Erregern und DZ speziell im Darm. Hier untersuchen wir, wie Signale von DZ aufgenommen und in entsprechende inflammatorische Th17 bzw. regulatorische T-Zell Antworten übersetzt werden.

Forschungsprojekte

Konditionales Gen-Targeting von Dendritischen Zellen

Infektionserkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Das intrazelluläre Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) z.B. verursacht jährlich 1,5 Millionen Todesfälle. Dies beruht zum einen auf einem Mangel an Behandlungsmöglichkeiten durch schützende Impfungen, zum anderen auf der Ausbreitung antibiotikaresistenter Keime, die auf vorhandene Therapien nicht mehr ansprechen. Um neue Behandlungsmethoden zu finden, ist ein grundlegendes Verständnis des Immunsystems während einer Infektion erforderlich. Die Erkennung von Krankheitserregern durch das angeborene Immunsystem erfolgt rasch. Hierfür haben sich im Laufe der Evolution bewährte Strukturen herausgebildet: Sogenannte Mustererkennungsrezeptoren ermöglichen die schnelle Erkennung hoch-konservierter molekularer Strukturen von Krankheitserregern. So können Immunzellen z.B. Pathogen-assoziierte Zellwandbestandteile wie auch modifizierte DNS erkennen. Dies ermöglicht eine Unterscheidung zwischen fremden und körpereigenen Strukturen. Nach der Aktivierung von Mustererkennungsrezeptoren wird die Information über das Eindringen eines Krankheitserregers schnell über streng kontrollierte Signalübertragungswege in das Innere der Zelle weitergeleitet und kurbelt dort die Genexpression an. Als Folge regulieren die Zellen unter anderem Effektormoleküle auf der Zelloberfläche hoch oder schütten Botenstoffe aus, die wiederum andere Zellen anlocken und aktivieren können. Die Familie der Toll-like Rezeptoren (TLR) bildet eine spezielle Gruppe von Mustererkennungsrezeptoren. Sie vermittelt die Erkennung eines breiten Spektrums an Krankheitserregern einschließlich der intrazellulären Bakterien *Mtb* und *Listeria monocytogenes*. Ein Fehlen des Adaptermoleküls MyD88, das die Signalübertragung der meisten TLRs sowie der IL-1 Rezeptorfamilie vermittelt, führt zum frühen Tod von infizierten Mäusen. Unklar ist hingegen, welche Bedeutung der weit verbreitete MyD88 gekoppelte Signalweiterleitungsweg in unterschiedlichen Immunzellen hat. In unseren Projekten wollten wir speziell die Funktion der MyD88 abhängigen Signalweiterleitung in zwei myeloiden Zellpopulationen, den Dendritischen Zellen (DZ) und Makrophagen untersuchen. DZ übernehmen nicht nur eine wichtige Rolle für die Antigenpräsentation, sondern auch Effektorfunktionen im angeborenen Immunsystem durch Ausschüttung von aktivierenden Zytokinen. DZ befinden sich in allen Organen des Körpers, also auch in nicht-lymphoiden Strukturen wie der Lunge und Leber, wo ein früher Kontakt mit dem Krankheitserreger z.B. nach Inhalation oder über das Blut möglich ist. Makrophagen stellen zudem einen wichtigen Zelltyp des angeborenen Immunsystems dar, da sie ebenfalls an kritischen Positionen in den Organen sehr früh infiziert werden und eine wichtige Funktion für das Töten von Bakterien haben.

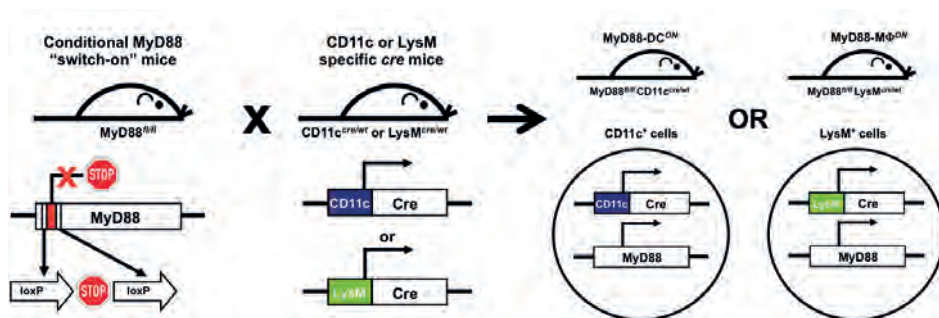


Abb. 1: Überarbeitete Abbildung aus Berod L et al. (2014) EJI DOI: 10.1002/eji.201344039

Um die Bedeutung des über MyD88 laufenden Signalweiterleitungsweges in myeloiden Zellen zu verstehen, haben wir ein neues Mausmodell entwickelt, indem wir in vivo MyD88 selektiv in DZ oder Makrophagen anschalten können. In anderen Zelltypen ist der Signalweg hingegen defekt. Dieser Ansatz hat den großen Vorteil, dass wir die Pathogenerkennungsfunktion durch einzelne Zellgruppen beobachten können, ohne die Zellen aus dem Organismus zu entfernen. Somit werden parallel ablaufende physiologische Prozesse nicht gestört und DZ können nach Aktivierung beispielsweise nach wie vor in den Lymphknoten oder in die T Zellzone der Milz einwandern, um dort Antigene zu präsentieren. In zwei unterschiedlichen Infektionsmodellen konnten wir beobachten, dass die Signalweiterleitung über MyD88 in myeloiden Zellen ausreichend ist, um die Ausbreitung der Infektion zu verhindern. Nach Infektion mit *Mycobacterium bovis* BCG, einem Modellerreger für Mtb, waren wichtige inflammatorische Zytokine lokal und systemisch nachweisbar. Darüber hinaus konnte nicht nur die akute Bakterienreplikation gestoppt werden, sondern auch eine chronische Infektion verhindert werden. Auch im Listerieninfektionsmodell konnten wir im Falle eines funktionalen MyD88 Signalweiterleitungsweges in DZ eine frühe Kontrolle der Infektion in Milz und Leber beobachten. Interessanterweise hat das Fehlen von MyD88 in DZ keine Auswirkungen auf das Überleben der Bakterien in diesen Zellen. Allerdings werden in Mäusen mit defektem Signalweiterleitungsweg mehr Bakterien in die Milz eingeschleppt. Dieser Prozess wird durch die Reaktivierung von MyD88 in DZ durch eine rasche Kontrolle der Infektion gestoppt, da wichtige Immunzellen des angeborenen Immunsystems einschließlich NK Zellen, Neutrophile sowie inflammatorische Monozyten -ähnlich wie in Wildtypmäusen- aktiviert werden. Insbesondere für inflammatorische Monozyten hatte man bis jetzt angenommen, dass sie direkt aktiviert werden müssen, um ihre wichtige Funktion im angeborenen Immunsystem ausüben zu können. Mit unserem Modell konnten wir zeigen, dass die Aktivierung aber auch indirekt ablaufen kann. Mit bereits entwickelten, noch spezifischeren Modellen möchten wir in Zukunft auch der Bedeutung der MyD88 gekoppelten Signalweiterleitung in Untergruppen von DZ während der Infektion nachgehen. Unsere Ergebnisse unterstreichen eine zentrale Rolle der Pathogenerkennung über MyD88 in myeloiden Zellen in vivo. Da durch die Aktivierung von DZ und Makrophagen eine potente angeborene Immunantwort ausgelöst werden kann, könnte die zelltypspezifische Aktivierung dieser Zellen in Zukunft auch therapeutisch genutzt werden.

1. Berod L, Stüve P, Swallow M, Arnold-Schrauf C, Kruse F, Gentilini MV, Freitag J, Holzmann B, Sparwasser T (2014) MyD88 signalling in myeloid cells is sufficient to prevent chronic mycobacterial infection. *Eur J Immunol*. doi: 10.1002/eji.201344039.
2. Arnold-Schrauf C, Dudek M, Dielmann A, Pace L, Swallow M, Kruse F K, Kühl AA, Holzmann B, Berod L, and Sparwasser T (2014) *Dendritic Cell Reports* (2014); 6(4): 698-708

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Holzmann, Bernhard (Prof. Dr.), Technische Universität München; Förderung: Boehringer Ingelheim Fonds, IRTG 1273, SFB900

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 in der Lunge

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG / SFB 587

Rolle von dendritischen Zellen bei der Integration von Toll-like Rezeptor vermittelten Signalwegen in pro- und anti- inflammatorischen T-Zell Antworten im Darm

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.), Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Immune Modulation of specific inflammatory Th17 and regulatory T cells subsets in chronic inflammatory bowel disease by retinoids

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Förderung: Novartis Foundation

Novel DC-based vaccines for breast cancer

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: van Kooyk, Yvette (Prof. Dr.), VU University Medical Centre Amsterdam; Förderung: BMBF / Eurotransbio

Evaluation of the activity of a library of small molecules on Tregs

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DAAD

Role of CD103- expressing T cells and dendritic cells for immune regulation during bacterial infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: ZIB, MHH

Mechanisms of host pathogen interaction and immune regulation in intestinal infections with *Citrobacter rodentium*

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.), Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: ZIB, MHH

Role of TLR7 signalling on DCs in VSV infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: ZIB, MHH

The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage mediated host defence against pneumococcal infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG / IRTG 1273, MHH

Gezielte Aktivierung von regulatorischen T-Zellen

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

The influence of a small molecular compound on DC differentiation and metabolism

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim Prof. Dr.; Förderung: DZIF - MD Programm

To investigate the antiviral function of MyD88 dependent signalling in DC and macrophages during MCMV infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim Prof. Dr.; Förderung: Ciencia Sem Fronteiras

Modulation of intestinal inflammation via mucosal T cell development

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim Prof. Dr.; Förderung: Fulbright

Role of Glycan interactions in the context of the Treg cell compartment

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim Prof. Dr.; Kooperationspartner: CONICET; Förderung: DAAD

Originalpublikationen

Berod L, Stüve P, Swallow M, Arnold-Schrauf C, Kruse F, Gentilini MV, Freitag J, Holzmann B, Sparwasser T. MyD88 signalling in myeloid cells is sufficient to prevent chronic mycobacterial infection. Eur J Immunol 2014;DOI: 10.1002/eji.201344039

Chai Q, Onder L, Scandella E, Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, Cupovic J, Danuser R, Sparwasser T, Luther SA, Thiel V, Rüllicke

T, Stein JV, Hehlgans T, Ludewig B. Maturation of Lymph Node Fibroblastic Reticular Cells from Myofibroblastic Precursors Is Critical for Antiviral Immunity. Immunity 2013;38(5):1013-1024

Elsaman AM, Radwan AR, Akmatov MK, Della Beffa C, Walker A, Mayer CT, Dai L, Nativ S, Rygg M, Atsali E, Saijo K, Ogdie AR, Srinivasulu N, Fathi N, Schumacher HR, Pessler F. Amyloid arthro-

pathy associated with multiple myeloma: A systematic analysis of 101 reported cases. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(3):405-412

Fernandez MA, Yu U, Zhang G, White R, Sparwasser T, Alexander SI, Jones CA. Treg depletion attenuates the severity of skin disease from ganglionic spread after HSV-2 flank infection. *Virology* 2013;447(1-2):9-20

Ganesh V, Baru AM, Hesse C, Friedrich C, Glage S, Gohmert M, Janke C, Sparwasser T. Salmonella Typhimurium Infection Induced CD11b+Gr1+ Cells Ameliorate Allergic Airway Inflammation. *Infect Immun* 2014;82(3):1052-1063

Hesse C, Ginter W, Förg T, Mayer CT, Baru AM, Arnold-Schrauf C, Unger WW, Kalay H, van Kooyk Y, Berod L, Sparwasser T. In vivo targeting of human DC-SIGN drastically enhances CD8 T-cell-mediated protective immunity. *Eur J Immunol* 2013;43(10):2543-2553

Hu M, Wang C, Zhang GY, Saito M, Wang YM, Fernandez MA, Wang Y, Wu H, Hawthorne WJ, Jones C, O'Connell PJ, Sparwasser T, Bishop GA, Sharland AF, Alexander SI. Infiltrating Foxp3 Regulatory T Cells From Spontaneously Tolerant Kidney Allografts Demonstrate Donor-Specific Tolerance. *Am J Transplant* 2013;13(11):2819-2830

Kanjarawi R, Dy M, Bardel E, Sparwasser T, Dubois B, Mecheri S, Kaiserlian D. Regulatory CD4(+)Foxp3(+) T Cells Control the Severity of Anaphylaxis. *PLoS One* 2013;8(7):e69183

Klingenberg R, Gerdes N, Badeau RM, Gistera A, Strodthoff D, Ketelhuth DF, Lundberg AM, Rudling M, Nilsson SK, Olivecrona G, Zoller S, Lohmann C, Lüscher TF, Jauhiainen M, Sparwasser T, Hansson GK. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2013;123(3):1323-1334

Kühlhorn F, Rath M, Schmoedel K, Cziupka K, Nguyen HH, Hildebrandt P, Hünig T, Sparwasser T, Huehn J, Pötschke C, Bröker BM. Foxp3(+) regulatory T cells are required for recovery from severe sepsis. *PLoS One* 2013;8(5):e65109

Layland LE, Straubinger K, Ritter M, Loffredo-Verde E, Garn H, Sparwasser T, Prazeres da Costa C. Schistosoma mansoni-Mediated Suppression of Allergic Airway Inflammation Requires Patency and Foxp3(+) Treg Cells. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(8):e2379

Martin B, Auffray C, Delpoux A, Pommier A, Durand A, Charvet C, Yakonowsky P, de Boysson H, Bonilla N, Audemard A, Sparwasser T, Salomon BL, Malissen B, Lucas B. Highly self-reactive naive CD4 T cells are prone to differentiate into regulatory T cells. *Nat Commun* 2013;4:2209

Mayer CT, Huntenburg J, Nandan A, Schmitt E, Czeloth N, Sparwasser T. CD4 blockade directly inhibits mouse and human CD4 T cell functions independent of Foxp3 Tregs. *J Autoimmun* 2013;47:73-82

Mayer CT, Tian L, Hesse C, Kühl AA, Swallow M, Kruse F, Thiele M, Gershwin ME, Liston A, Sparwasser T. Anti-CD4 treatment inhibits autoimmunity in scurfy mice through the attenuation of co-stimulatory signals. *J Autoimmun* 2013;DOI: 10.1016/j.jaut.2013.08.010

Niedzielska M, Bodendorfer B, Münch S, Eichner A, Derigs M, da Costa O, Schweizer A, Neff F, Nitschke L, Sparwasser T, Keyse S,

Lang R. Gene trap mice reveal an essential function of Dusp16/MKP-7 in perinatal survival and regulation of TLR-induced cytokine production. *J Biol Chem* 2014;289(4):2112-2126

Pasquet L, Douet JY, Sparwasser T, Romagnoli P, van Meerwijk JP. Long term prevention of chronic allograft rejection by regulatory T cell immunotherapy involves host Foxp3-expressing T cells. *Blood* 2013;121(21):4303-4310

Pessler F, Ogdie AR, Mayer CT, Kretzschmar WW, Dai L, Elsamam AM, Einhorn E, Krenn V, Schumacher HR. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: polyarthritis without synovial infiltration of CD20+ or CD38+ cells. *Amyloid* 2014;21(1):28-34

Petzold C, Riewaldt J, Watts D, Sparwasser T, Schallenberg S, Kretzschmar K. Foxp3(+) regulatory T cells in mouse models of type 1 diabetes. *J Diabetes Res* 2013;2013:940710

Putt F, Arnold-Schrauf C, Lahl K, Solmaz G, Lindenberg M, Mayer CT, Gohmert M, Swallow M, van Helt C, Schmitt H, Nitschke L, Lambrecht BN, Lang R, Messerle M, Sparwasser T. Absence of Siglec-H in MCMV Infection Elevates Interferon Alpha Production but Does Not Enhance Viral Clearance. *PLoS Pathog* 2013;9(9):e1003648

Schmitz I, Schneider C, Fröhlich A, Frebel H, Christ D, Leonard WJ, Sparwasser T, Oxenius A, Freigang S, Kopf M. IL-21 Restricts Virus-driven Treg Cell Expansion in Chronic LCMV Infection. *PLoS Pathog* 2013;9(5):e1003362

Worthington JJ, Klementowicz JE, Rahman S, Czajkowska BI, Smedley C, Waldmann H, Sparwasser T, Grencis RK, Travis MA. Loss of the TGFbeta-Activating Integrin alphabeta8 on Dendritic Cells Protects Mice from Chronic Intestinal Parasitic Infection via Control of Type 2 Immunity. *PLoS Pathog* 2013;9(10):e1003675

Abstracts

2013 wurden 20 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ganesh, Venkateswaran (PhD M.Sc. Biotechnology): Regulatory mechanisms mediating amelioration of allergic airway inflammation.

Ginter, Wiebke (Dr. rer. nat.): DC-SIGN and Immunity: The role of human DC-SIGN during anti-fungal immunity and as a targeting molecule for vaccination strategies.

Master

Stueve, Philipp (M.Sc.): DC-Sign targeting and treg depletion as vaccination approaches against mycobacterial infections.

Bachelor

Hartmann, Patricia (B.Sc.): Untersuchung der Auswirkung von Sekundaermetaboliten auf die T-Zellentwicklung.

Wissenschaftspreise

Mayer, Christian Thomas (Dr.): HZI Inhoffen Preis.

Puttur, Franz (Dr.): Wissenschaftspreis: HiLF, MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sparwasser, Tim (Prof. Dr.): Vorstandsmitglied SFB 587; Wissenschaftlicher Beirat GRK 1660, Universität Erlangen; Projektkoordinator der internationalen niedersächsischen Sommerakademie in Immunologie "LISA" (DAAD); Projektkoordinator "Binationales Programm zur Förderung deutsch-argentinischer Hochschulen "AMIBA" (DAAD); Projektkoordinator Deutsch-Argentinischer Meetings; Gutachtertätigkeit: AERES, ANR, Boehringer Ingelheim Fonds, Bonner Forum Biomedizin, DAAD, DFG, ETH Zürich, EU (EULARINET), FWO, Health Research Board (HRB) Ireland, Permanent Member Expert Panel Israel Science Foundation, The Wellcome Trust, Telethon (Italien), SPP (Forschungskommission Medizin Universität Lübeck), Studienstiftung des deutschen Volkes, Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation, Universität Magdeburg,

Universitätsmedizin Mainz, Westfälische Wilhelm Universität Münster; Gutachtertätigkeit für Wissenschaftsjournale: Archives of Microbiology, 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. Exp. Medicine, J. Immunology, J. of Neuroinflammation, J. Immunol. Methods, Journal of Investigative Dermatology, Life Sciences, Mucosal Immunology, Nature Immunology, Nature Medicine, PlosOne, PNAS, Transgenic Research, Trends in Immunology.

TWINCORE: Institut für Molekulare Bakteriologie

■ Leiter: Prof. Dr. med. Susanne Häußler

Tel.: 0511-220027212 und 0531-61813000 • E-Mail: Haeussler.Susanne@mh-hannover.de • www.twincore.de/forschung/arbeitsgruppen/molekulare-bakteriologie/

■ Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; biofilms; susceptibilty; resistome; virulence factors

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses stehen die molekularen Mechanismen, die der Etablierung von chronisch persistierenden *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen zugrunde liegen. *P. aeruginosa* ist ein opportunistischer Erreger, der schwere akute und chronische Infektionen hervorrufen kann. Eine chronische *P. aeruginosa* Infektion von erheblicher klinischer Bedeutung ist die Infektion der Lunge von Mukoviszidose-Patienten. *P. aeruginosa* überlebt dort in sogenannten Biofilmen und widersteht, eingekapselt in eine selbst-produzierte extrazelluläre Matrix, dem Immunsystem und auch intensiver antibiotischer Therapie.

Wir fokussieren unsere Arbeiten auf die Untersuchung von bakteriellen Faktoren, die strukturellen und regulatorischen Einfluss auf die Biofilmbildung nehmen und widmen uns der Bedeutung von inter- und intra-bakterieller Signaltransduktion bei der Pathogenese chronischer Infektionen.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Identifizierung von adaptiven Mutationen. Diese entstehen im Rahmen der Anpassung an den Wirt und führen zur Generierung von genetischer Diversität und Selektion von 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 Antibiotika-resistenten und chronischen Biofilm-Infektionen wirksam sind.

Forschungsprojekte

Die Bedeutung von DNA-Methylierung bei *Pseudomonas aeruginosa* PAO1

Das weltweit verbreitete Gram-negative bakterielle Pathogen *Pseudomonas aeruginosa* zählt zu den erfolgreichsten opportunistischen Krankheitserregern und verursacht jährlich hohe Kosten im Gesundheitssystem. Schwere Verlaufsformen der akuten *P. aeruginosa* Infektion finden sich bei immungeschwächten und beatmeten Patienten. Ein chronischer Krankheitsverlauf manifestiert sich insbesondere bei Patienten mit Mukoviszidose als Konsequenz einer anhaltenden Entzündungsreaktion, die nicht selten tödlich verläuft. Die Fähigkeit von *P. aeruginosa* Biofilme zu bilden und sich schnell an wechselnde Umweltbedingungen anzupassen, sowie der Besitz einer Vielzahl weiterer Resistenzmechanismen, machen eine erfolgreiche antibakterielle Therapie oftmals unmöglich. Neue Strategien zur Bekämpfung von *P. aeruginosa* Infektionen sind daher von hoher klinischer Relevanz und stehen im Fokus weltweiter Forschung.

Der Stellenwert der enzymatischen DNA-Methylierung als eine effektive Möglichkeit zur Beeinflussung der Transkription hat bei Bakterien in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. N6-Methyladenin ist bei Bakterien die häufigste Form der DNA-Methylierung und kann dann mit Pathogenität verknüpft sein, wenn die Expression wichtiger Virulenzgene durch eine solche DNA-Methylierung kontrolliert wird. Weiterhin ist die Adenin-Methylierung essentiell für die Viabilität vieler Bakterien.

Auch in *P. aeruginosa* ist die Adenin-Methylierung seit Jahrzehnten bekannt, jedoch ist die genaue Bedeutung bis heute wenig erforscht, da die Gene, welche für Methylasen kodieren, nicht konserviert und zudem stammspezifisch sind. Durch die Entwicklung moderner Sequenzierungs-Methoden, wie der single molecule real-time Sequenzierung

(SMRT), bei der die Kinetik des Einbaus von Nukleotiden durch die Polymerase gemessen wird, können methylierte Adenine detektiert und Sequenzmotive abgeleitet werden. Weiterhin können DNA-Methylierungen mittels sensitiver Massenspektrometrie näher untersucht werden. Diese Methoden wurden in diesem Projekt genutzt, um die Rolle von Adenin-Methylierungen in *P. aeruginosa* PAO1 genauer zu untersuchen. Dazu wurde in Kooperation mit der zentralen Forschungseinrichtung Metabolomics der MHH (Leitung V. Kaefer) eine massenspektrometrische Methode (multiple reaction monitoring MRM), zur gezielten Quantifizierung von N6-Methyladenin in *P. aeruginosa* etabliert. Mithilfe der SMRT-Sequenzierung (Kooperation J. Overmann, DSMZ Braunschweig) konnte in *P. aeruginosa* PAO1 zudem erstmals das Sequenzmotiv (siehe Abb. 1) einer putativen Methylase identifiziert werden. Über Homologievergleiche konnte dieses Enzym einem Typ I Restriktions-Modifikations-System (HsdSMR) zugeordnet werden. Frühere Untersuchungen mit einer Deletionsmutante haben gezeigt, dass das Hsd-System von *P. aeruginosa* PAO1 am Bakteriophagen-vermittelten horizontalen Gentransfer beteiligt ist. [Abb. 1]

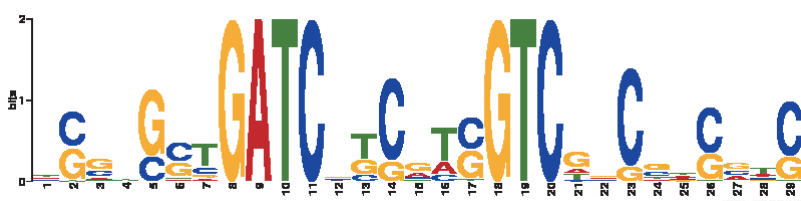


Abb. 1: Validiertes Sequenzmotiv für die N6-Adenin-Methylierung in PAO1 durch die putative Methylase HsdM.

Zur Analyse eines veränderten Methylierungsgrades zwischen *P. aeruginosa* PAO1 Wildtyp (wt) und der Methylasemutante Δ hdsMSR wurde eine gezielte Metabolomanalyse der modifizierten und nicht-modifizierten Nucleoside nach enzymatischer Hydrolyse der DNA durchgeführt. Die isolierte genomische oder Plasmid-DNA wurde dazu mittels einer kommerziell erhältlichen DNA-Degradase in einzelne Nucleoside gespalten und das Nucleosidgemisch mittels LC-MS/MS analysiert. Die Intensitäten der gemessenen Analyten wurden über eine Kalibrationsreihe von Reinstsubstanzen der Nucleoside normiert, sodass methyliertes sowie nicht-methyliertes Adenin quantifiziert werden konnte. Der Methylierungsanteil chromosomaler DNA in PAO1 lag bei ca. 0,13 % (siehe Abb. 2B), während in der Mutante kein methyliertes Adenin detektiert werden konnte. Dieses Ergebnis deckt sich mit den SMRT-Sequenzierungsdaten.

Für eine gezielte Validierung des identifizierten Sequenzmotivs der putativen Methylase (HsdM) wurde dieses in einen Vektor kloniert, in *P. aeruginosa* transformiert, um es anschließend nach Isolierung und enzymatischen Verdau mittels der neu etablierten MRM LC-MS/MS-Methode zu analysieren. Ausgehend von der bekannten Sequenz konnte der Methylierungsgrad des Motivs ermittelt werden. Interessanterweise war der Methylierungsgrad nicht vollständig, nur jedes 3. bis 4. Motiv war methyliert (siehe Abb. 2C). Eine Veränderung der Motivsequenz bewirkte den Verlust der Methylierung, sodass diese auf das Niveau des Leervektors abfiel (siehe Abb. 2C). Offensichtlich ist das Motiv stark konserviert. Als Positivkontrolle wurde der Methylierungsgrad des pUCp20 Plasmids in *E. coli* K-12 untersucht und auf das GATC-Sequenzmotiv normiert. Es konnte dabei eine vollständige Methylierung aller GATC-Motive in diesem Plasmid festgestellt werden (siehe Abb. 2A).

Mithilfe von gezielten Methylierungsanalysen konnten wir außerdem zeigen, dass die Methylierungsrate des identifizierten Motivs von der Temperatur und der Wachstumsphase abhängt. So ist die Methylierungsrate des Motivs mit zunehmender Zellzahl erhöht und bei erhöhter Temperatur verringert (siehe Abb. 3).

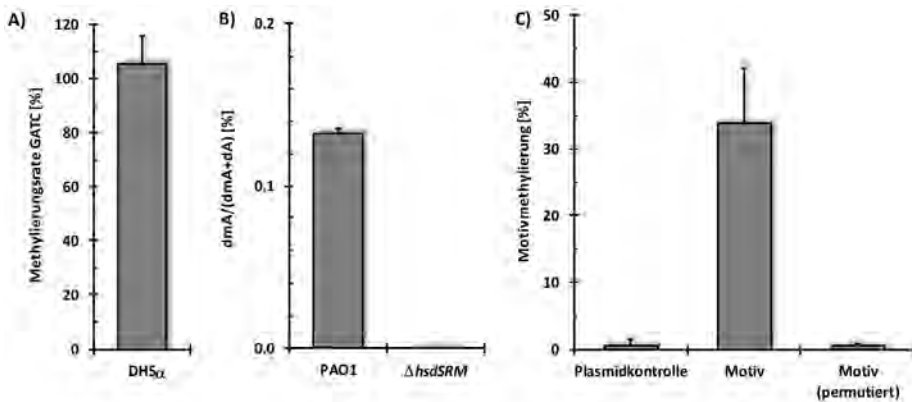


Abb. 2: Ermittlung der prozentualen Adenin-Methylierungsrate mithilfe gezielter MRM-Analyse in unterschiedlichen DNA-Proben von jeweils drei biologischen Replikaten. A) Methylierungskontrolle des im Plasmid pUCp20 häufig vorkommende GATC-Motivs, das in *E. coli* K-12 transformiert und isoliert wurde. Die GATC-Sequenz wird von der in *E. coli* exprimierten DNA Adenin Methyltransferase (Dam) methyliert. Der Methylierungsgrad ergibt sich aus dem relativen Anteil von Adenin und N6-Methyladenin in Bezug auf die Anzahl aller Adenine, sowie jenen Adeninen, die in einem Motiv lokalisiert sind. B) Bestimmung der genomweiten Methylierungsrate in *P. aeruginosa* PAO1 und der Mutante Δ hdsMSR. C) Validierung der Motivkonservierung durch das Einfügen von Permutationen.

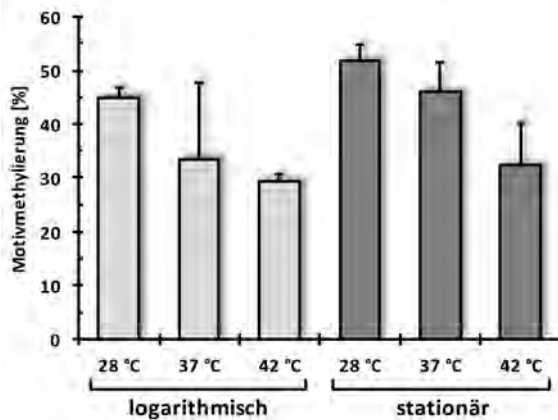


Abb. 3: Ermittlung der prozentualen Motivmethylierung in *P. aeruginosa* PAO1 in Abhängigkeit von der Temperatur und der Wachstumsphase. Für die Analyse wurden jeweils drei biologische Replikate verwendet.

Aufgrund der unvollständigen Methylierungsrate und der umweltabhängigen Unterschiede im Methylierungsgrad wurde eine Transkriptomanalyse (RNA-Sequenzierung) durchgeführt, um einen möglichen Einfluss der Methylierungsrate auf die Genexpression zu identifizieren. PAO1 hat insgesamt 358 Gene mit einem stromaufwärts lokalisiertem Motiv. Bei den getesteten Bedingungen (42 °C, stationäre Phase) wurden in PAO1 Wildtyp und Mutante Δ hdsMSR 82 Gene differentiell transkribiert, davon 45 hoch- und 37 herunterreguliert. Interessanterweise fanden wir eine reduzierte Expression der regulatorischen RNA prf1 in der Mutante Δ hdsMSR. In der Literatur wird der Einfluss dieser kleinen RNA auf den Eisenmetabolismus und insbesondere auf die Synthese eines bekannten *Pseudomonas*-spezifischen Kommunikationssignals PQS beschrieben. Die differentielle Regulation relevanter Gene, wie Gene der Pyoverdine-Synthese und prf1 wurde mithilfe von quantitativer real-time PCR validiert.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse auf eine komplexe Regulation der DNA-Methylierung in *P. aeruginosa* hin und zeigen einen umweltabhängigen Einfluss, der eine Feinregulation dieser Methylierung erlaubt. Weiterhin ist bekannt, dass Eisenmetabolismus in *P. aeruginosa* eine fundamentale Rolle bei der Virulenz spielt und anscheinend durch epigenetische Mechanismen reguliert werden kann. Der Einsatz der quantitativen Massenspektrometrie ermöglicht nun eine alternative Herangehensweise zur Untersuchung dieser physiologischen Vorgänge. Neben Next-Generation-Sequenzierungsmethoden können massenspektrometrische Methylierungsanalysen dabei helfen, epigenetische Veränderungen klinisch hoch relevanter Krankheitserreger aufzudecken. Zukünftige Untersuchungen sollen daher ein tieferes Verständnis von DNA-Methylierungen in *P. aeruginosa* im Kontext von Pathogenität zeigen und dazu beitragen langfristig neue antibakterielle Strategien zu entwickeln.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kaever, Volkard (Prof. Dr.), ZFA Metabolomics; Förderung: MHH

Weitere Forschungsprojekte

Quantitative und qualitative Genexpression in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilmen.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: EU, HGF

Identifizierung von genetischen Antibiotika-Resistenz Determinanten in *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: EU

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 Biofilmmenschenpathogenen Bakterien.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: HZI, Sanofi, ITEM, LUH; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Bielecki P, Komor U, Bielecka A, Müsken M, Puchalka J, Pletz MW, Ballmann M, Martins dos Santos VA, Weiss S, Häußler S. Ex vivo transcriptional profiling reveals a common set of genes important for the adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to chronically infected host sites. *Environ Microbiol* 2013;15(2):570-587

Blanka A, Schulz S, Eckweiler D, Franke R, Bielecka A, Nicolai T, Casilag F, Düvel J, Abraham WR, Kaever V, Häußler S. Identification of the Alternative Sigma Factor SigX Regulon and Its Implications for *Pseudomonas aeruginosa* Pathogenicity. *J Bacteriol* 2014;196(2):345-356

Bruchmann S, Dötsch A, Nouri B, Chaberny IF, Häußler S. Quanti-

tative contributions of target alteration and decreased drug accumulation to *Pseudomonas aeruginosa* fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(3):1361-1368

Gödeke J, Pustelny C, Häußler S. Recycling of peptidyl-tRNAs by peptidyl-tRNA hydrolase counteracts Azithromycin-mediated effects on *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1617-1624

Häußler S, Fuqua C. Biofilms 2012: new discoveries and significant wrinkles in a dynamic field. *J Bacteriol* 2013;195(13):2947-2958

Abstracts

2013 wurden 6 Abstracts publiziert.

Master

Brinkmann Janine (M.Sc.): Elucidation of the zinc-responsive regulon in *Pseudomonas aeruginosa*.

Bachelor

Ritter Simon (B.Sc.): Protein-Protein Interaktionen: Untersuchung der c-di-GMP Signaltransduktion in *Pseudomonas aeruginosa*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Häubler, Susanne (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für internationale Fachzeitschriften
Vorstandsmitglied im ZIB - Zentrum für Infektionsbiologie
Vorstandsmitglied in der Gradschool des HZI
Vorstand des wissenschaftlichen Kollegiums am HZI
Vorstandsmitglied im SFB900.

TWINCORE - Institut für Infektionsepidemiologie

■ **Leiter: Prof. Dr. Gérard Krause**

Tel.: 0511 220027 0 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

■ Keywords: Nationale Kohorte, Epidemiologie, Bakterien, Viren, Infektionskrankheiten, Impfung, Hygiene, nosokomiale Infektion

Forschungsprofil

Die Abteilung Epidemiologie (EPID) des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) widmet sich der Erforschung der folgenden drei Herausforderungen im Bereich der Infektionskrankheiten: 1) Übertragung zwischen Menschen, die daraus resultierende Dynamik in der Epidemiologie von Infektionskrankheiten und entsprechender Prävention; 2) Unbemerkte Infektionen oder Besiedlungen durch Bakterien und Viren, die Einfluss auf die Gesundheit haben können bzw. eine Ausbreitungsquelle darstellen können; 3) Zusammenhänge von Infektionen und nicht-übertragbaren Krankheiten wie metabolische, kardiovaskuläre, neurodegenerative oder onkologische Erkrankungen. Methodische Schwerpunkte sind kurz- und langfristige prospektive Kohortenstudien, Querschnittsstudien in der Allgemeinbevölkerung, Sekundärdatenanalysen, Metaanalysen und mathematische Modellierung.

Forschungsprojekte

Nationale Kohorte

Ein wesentlicher Schwerpunkt unserer Forschungstätigkeit ist die Nationale Kohorte, an der deutsche Forschungseinrichtungen aus der Helmholtz-Gemeinschaft, den Universitäten, der Leibniz-Gemeinschaft und der Ressortforschung beteiligt sind, um die Ursachen von Volkskrankheiten wie z.B. Herz-Kreislauferkrankungen, Krebs, Diabetes mellitus, neurodegenerative und Infektionskrankheiten aufzuklären. Hierfür werden deutschlandweit in 18 Studienzentren 200.000 Probanden langfristig und regelmäßig untersucht.

Nach Abschluss der Pilotphase werden wir ab Mai 2014 im Studienzentrum der Nationalen Kohorte in Hannover 10.000 Menschen im Alter von 20-69 Jahren medizinisch untersuchen, sie nach ihren Lebensgewohnheiten befragen und von ihnen umfassende Bioproben entnehmen. Nach 4 Jahren werden alle Teilnehmer erneut zu einer Untersuchung und zweiten Befragung ins Studienzentrum eingeladen. Im Laufe der Nachbeobachtung über 10-20 Jahre werden bei einigen Teilnehmern naturgemäß bestimmte Erkrankungen auftreten, die dann mit den erhobenen Daten in Verbindung gebracht werden können. Die Studie bietet damit ein einzigartiges Potential für eine Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen.

Im Rahmen des Pretests wurden zwischen Mai und Dezember 2012 im Studienzentrum Hannover 200 Personen aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert und untersucht. Der erste Teil der Pilotstudie mit 50 Probanden wurde im Dezember 2013 abgeschlossen, der zweite Teil mit 150 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung wird voraussichtlich im Februar 2014 beginnen und umfasst ein dreistündiges Untersuchungsprogramm, in dem neben Interviews, Fragebögen und der umfassenden Sammlung von Bioproben (Blut, Stuhl, Urin, Speichel, Mundschleimabstriche, Nasenabstriche und Vaginalspülflüssigkeit) auch diverse apparative Untersuchungen durchgeführt werden.

Ergänzend fand eine Machbarkeitsstudie zum intraindividuellen Vergleich von 3,0 Tesla MRT-Systemen in der nicht-invasiven Ganzkörper-Phänotypisierung, wie sie für die Hauptstudie an 36000 Probanden geplant ist, in Kooperation mit der LMU München, der MHH und dem Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin (MEVIS) in Hannover statt.

Schwerpunkt des Studienzentrums Hannover sind infektionsepidemiologische Forschungsprojekte im Rahmen sogenannter Level 3 Projekte der Nationalen Kohorte. An dem geplanten Level 3 Gesamtprojekt „Infektion und Immu-

nität“ (koordiniert von G. Krause) sind verschiedene Institute der MHH sowie andere universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen beteiligt. Es sind folgende acht Teilprojekte in Vorbereitung:

1. INCIDENT: Prospektive und engmaschige Erfassung neu aufgetretener akuter Erkrankungen
 - Projektleiter: Prof Dr. Gérard Krause, HZI/MHH
2. INFECT: Vertiefende Infektanfälligkeitserfassung
 - Projektleiter: PD Dr. Alexandra Nieters, Universität Freiburg
3. VACC: Erfassung der Immunantwort auf Impfungen und der zellulären Immunität durch Untersuchung von peripheral blood mononuclear cells (PBMC) aus Vollblut
 - Projektleiter: Prof. Dr. Carlos Guzman, HZI
4. PHARYNX: Dynamik des Trägertums besonders gesundheitsrelevanter nasopharyngealer Erreger wie N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae durch Nasen-Rachenabstriche
 - Projektleiter: Prof Dr. Gérard Krause, HZI/MHH
5. GASTRO: Untersuchung von Nativ-Stuhlproben (im Gegensatz zu konservierten Stuhlproben) zur Identifizierung und Typisierung chronischer Infektionen und Multiresistenz
 - Projektleiter: Prof Dr. Gérard Krause, HZI/MHH
6. PET: Zusammenhang zwischen Trägertum und Infektion bei Mensch und Haustier mittels Nasenabstrichen und Stuhlproben beim Haustier
 - Projektleiter: Prof. Dr. Lothar Kreienbrock, TiHo
7. PERIO: Vertiefende Erhebung der Parodontitis als Risikofaktor für nicht-übertragbare Erkrankungen z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen.
 - Projektleiter: Prof. Dr. med. dent. Jörg Eberhard, MHH
8. CERVIX: Cervicovaginale Lavage zum Nachweis von humanen Papillomaviren und anderer Vaginosen und ihr Zusammenhang mit nicht-übertragbaren Krankheiten.
 - Projektleiter: Prof Dr. Gérard Krause, HZI/MHH

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Über 18 universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen in Deutschland, MHH: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Stiesch, Maike (Prof. Dr.), Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Welte, Tobias (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Kreienbrock, Lothar (Prof. Dr.), TiHo, Krug, Norbert (Prof. Dr.), Fraunhofer ITEM; Förderung: BMBF, Helmholtz Gesellschaft, MWK Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte

Exploring infections and cancer using multiplex serology

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Pawlita, Michael (Dr.); Kooperationspartner: German Center for Cancer Research (DKFZ); Förderung: DKFZ

Global prevalence of Hepatitis B infections: systematic review and prevalence estimation

■ Projektleitung: Ott, Jödis (Dr.); Kooperationspartner: Henao-Restrepo, Ana Maria (Dr.), Initiative for Vaccine Research, World Health Organization, Edmunds, John (Prof. Dr.), London School for Tropical Medicine and Hygiene; Förderung: WHO

Mathematische Modellierung der Langzeiteffekte der Varizellenimpfung

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Spallek, Jacob (Prof. Dr.), Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld, Kretschmar, Miriam (Prof. Dr.), Julius Centre for Health Sciences & Primary Care, Utrecht University, Robert Koch-Institut; Förderung: Robert Koch-Institut

Transplantationskohorte: Etablierung einer neuen, prospektiven Transplantationskohorte

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Kooperationspartner: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Infektionsepidemiologie, MHH, diverse Institute der MHH, der Universitätskliniken Heidelberg, Tübingen und München; Förderung: DZIF

AlertsNet: ein thüringenweites prospektives populationsbasiertes Register zur Erfassung von nosokomialen Blutstrominfektionen und Antibiotikaresistenzen sowie zur Verbesserung einer leitliniengerechten Blutkulturdiagnostik

■ Projektleitung: Brunkhorst, Frank (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Jena; Kooperationspartner: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), MHH, Infektionsepidemiologie und mehrere Kliniken in Thüringen; Förderung: BMG

MRSA: Epidemiology of methicillin sensitive and resistant Staphylococcus aureus in the general population in Germany

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Witte, Wolfgang, (Prof. Dr.), Robert Koch-Institut; Förderung: DAAD

Epidemiology of Hepatitis with focus on hard-to-reach populations

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH, Santos-Hövenner, Claudia, Robert Koch Institut; Förderung: DZIF

Motivationslage für Präventionsmaßnahmen bei älteren Menschen und Anbietern und deren Änderungspotential am Beispiel von Impfungen

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Walter, Ulla (Prof. Dr.), Institut für Epidemiologie, MHH; Förderung: Land Niedersachsen

Multiplex serology for vaccine-preventable infections

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pawlita, Michael (Dr.), Deutsches Krebsforschungszentrum

HaBIDS-Studie (Hygiene and Behaviour Infectious Diseases Survey)

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Förderung: Interne Mittel

CareMRSA: Risikofaktoren für Besiedlung zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und Persistenz der Besiedlung mit MRSA nach Entlassung aus dem Krankenhaus

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bautsch, Wilfried (Dr.), Krankenhaus Braunschweig, Chaberny, Iris (Prof. Dr.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), MHH

ImProVe-Studie: Identifikation und Modifikation von Problemen in der Indikationsstellung und Durchführung der Blutkulturdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine Blutstrominfektion

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.)

LöwenKIDS: eine Machbarkeitsstudie für eine Geburtskohorte mit Fokus auf Infektionen und Entwicklung des Immunsystems Projektleitung

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Balabanova Y, Klar S, Delere Y, Wilking H, Faber MS, Lassen SG, Gilsdorf A, Dupke S, Nitschke M, Sayk F, Grunow R, Krause G. Serological evidence of asymptomatic infections during Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany in 2011. *PLoS One* 2013;8(9):e73052

Böhmer MM, Walter D, Ehrhardt J, Reiter S, Krause G, Wichmann O. Saisonale und pandemische Influenzaimpfung: Impfquoten und Einstellung niedergelassener Ärzte in Deutschland. *Gesundheitswesen* 2014;76(1):44-47

Buchholz U, Müller MA, Nitsche A, Sanewski A, Wevering N, Bauer-Balci T, Bonin F, Drosten C, Schweiger B, Wolff T, Muth D, Meyer B, Buda S, Krause G, Schaade L, Haas W. Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital, October-November 2012. *Euro Surveill* 2013;18(8):20406

Chu JJ, Wörmann T, Popp J, Pätzelt G, Akmatov MK, Krämer A, Reintjes R. Changing epidemiology of hepatitis B and migration—a comparison of six Northern and North-Western European countries. *Eur J Public Health* 2013;23(4):642-647

Elsaman AM, Radwan AR, Akmatov MK, Della Beffa C, Walker A, Mayer CT, Dai L, Nativ S, Rygg M, Atsali E, Saijo K, Ogdie AR, Srinivasulu N, Fathi N, Schumacher HR, Pessler F. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: A systematic analysis of 101 reported cases. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(3):405-412

Heideking M, Lander F, Hufnagel M, Pfeifer Y, Wicker E, Krause G, Berner R. Antibiotic susceptibility profiles of neonatal invasive isolates of Escherichia coli from a 2-year nationwide surveillance study in Germany, 2009-2010. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(9):1221-1223

Horn J, Damm O, Kretzschmar ME, Delere Y, Wichmann O, Kaufmann AM, Garbe E, Krämer A, Greiner W, Mikolajczyk RT. Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany. *Vaccine* 2013;31(19):2372-2380

Karch A, Manthey H, Ponto C, Hermann P, Heinemann U, Schmidt C, Zerr I. Investigating the Association of ApoE Genotypes with Blood-Brain Barrier Dysfunction Measured by Cerebrospinal Fluid-Serum Albumin Ratio in a Cohort of Patients with Different Types of Dementia. *PLoS One* 2013;8(12):e84405

Krause G, Frank C, Gilsdorf A, Mielke M, Schaade L, Stark K, Burger R. Der HUS-Ausbruch 2011 in Deutschland: Herausforderungen für den Infektionsschutz: Was sollte verbessert werden? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(1):56-66

Kraut AA, Langner I, Lindemann C, Banaschewski T, Petermann U, Petermann F, Mikolajczyk RT, Garbe E. Comorbidities in ADHD children treated with methylphenidate: a database study. *BMC Psychiatry* 2013;13:11-244X-13-11

Langner I, Garbe E, Banaschewski T, Mikolajczyk RT. Twin and sibling studies using health insurance data: the example of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *PLoS One* 2013;8(4):e62177

Mikolajczyk RT, Kraut AA, Garbe E. Evaluation of pregnancy outcome records in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(8):873-880

Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany—an ecologic study. *Sex Transm Dis* 2013;40(1):28-31

Mikolajczyk RT, Schmedt N, Zhang J, Lindemann C, Langner I, Garbe E. Regional variation in caesarean deliveries in Germany and its causes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:99-2393-13-99

Mohr O, Hermes J, Schink SB, Askar M, Menucci D, Swaan C, Goetsch U, Monk P, Eckmanns T, Poggensee G, Krause G. Development of a risk assessment tool for contact tracing people after contact with infectious patients while travelling by bus or other public ground transport: a Delphi consensus approach. *BMJ Open* 2013;3(10):e002939-2013-002939

Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace* 2013;15(10):1436-1444

Samkange-Zeeb F, Mikolajczyk RT, Zeeb H. Awareness and knowledge of sexually transmitted diseases among secondary school students in two German cities. *J Community Health* 2013;38(2):293-300

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ* 2013;14(6):1015-1026

Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Serv Res* 2013;13:359-6963-13-359

Zakar R, Zakar MZ, Mikolajczyk R, Kraemer A. Spousal violence against women and its association with women's mental health in Pakistan. *Health Care Women Int* 2013;34(9):795-813

Abstracts

2013 wurden 22 Abstracts publiziert.

Master

Rübsamen, Nicole (M.Sc. Epi): Response and compliance in a prospective online study of acute infections in the pre-test II of the German National Cohort.

Sievers, Claudia (M.Sc. Epi): Evaluation of the Infectious Disease (ID) questionnaire – a screening tool for selected infectious diseases and related risk factors – results from a multicenter population-based study.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krause, Gérard (Univ.-Prof. Dr. med.): Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, des Französischen Instituts für Krankheitsüberwachung (InVS), dem Belgischen Netzwerk Nationaler Referenzzentren (MTAB) und dem Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg; Gründungsmitglied des Epidemiologischen Steuerkomitees (ESC) der Nationalen Kohorte und Koordinator der Arbeitsgruppe „Infektion und Immunität“; Gründer und Leiter des PhD-Programmes Epidemiologie der HBRS (siehe dort); Mitglied des Lenkungs Ausschusses des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und stellvertretender Sprecher für das Topic 1 „pathogens“; Mitglied im Lenkungsgremium des Hannover Clinical Research Center (CRC); Gutachter für Projektträger im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt, Bonn, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, Bern. - Mitglied im

review board von PLOS current outbreaks sowie Gutachter diverser internationaler Fachzeitschriften.

Mikolajczyk, Rafael (Univ.-Prof. Dr. med.): Stellvertretender Sprecher der AG Infektionsepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (bis Sept 2013); Mitglied des Editorial Boards für Current Women's Health Reviews (seit 2005), The Open Women's Health Journal (seit 2008), The World Journal of Diabetes (seit 2009), ISRN Obstetrics and Gynecology (seit 2010); Gutachter diverser internationaler Zeitschriften.

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

The overall aim of the IFB-Tx is to integrate all basic and clinical departments involved in transplantation into an effective Clinical Research Transplantation Center that develops new diagnostic and therapeutic strategies and improves present standard operational procedures to overcome the current limitations of transplant medicine. The clinical goal of the IFB-Tx is to achieve a doubling of the survival time after transplantation, both for patients and for the transplanted organs. Our second goal is the clinician-scientist program with a structured career management for young doctors and scientists. Thirdly, we want to establish an educational program in transplantation research and integrate patient organisations into our center. In the first funding period, we have made significant progress towards these goals:

- Integration of major departments and institutes involved in transplantation medicine and establishment of shared transplantation wards and out-patient clinics.
- Establishment of administrative and organisational structures, namely by-laws, Scientific Advisory Board (SAB), Management Board (MB) for governance.
- Establishing Core Facilities and platforms to support clinical research endeavours.
- A clinician-scientist program to educate the next generation of clinical researchers and provide long-term career perspectives.

However, not all goals have been achieved and the IFB-Tx faces several challenges during the second funding period: the IFB-Tx will strengthen the integration of different departments and institutes to definitely install a Clinical Research Transplantation Center, where both clinical medicine and research are possible in one structured comprehensive center. In addition, the IFB-Tx will develop a national model for transplantation medicine. In order to achieve permanency of this institution we will

- Stabilise and adapt the organisational and administrative structures (SAB, MB) of the IFB-Tx to form a self-sustained Clinical Research Transplantation Center.
- Focus and strengthen the research program with a structured intramural grant program.
- Establish a new Core Facility for Quality Management and Health Technology Assessment in Transplantation.
- Focus and consolidate the Core Facilities and platforms to support clinical research strategies as part of the Clinical Research Transplantation Center.
- Foster the clinician-scientist program with individual mentoring and focus on the early education of clinical researchers and a long-term tenure program.
- Improve our outreach programs for patients and the lay public to inform the public about transplantation research and its activities.

Our goal remains to establish a comprehensive transplantation center to significantly improve patient and organ survival. The basis for this center are (1) the integration of all disciplines involved both clinically and scientifically, (2) a stable independent structure of the center with functioning organisational and administrative bodies, (3) a lively clinician-scientist program and, (4) integrated Core Facilities. Furthermore, this comprehensive transplant center will play a leading role to improve quality management in organ transplantation and, therefore, be engaged as a key player and strong partner in national and international activities.

IFB-Tx: Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTS)

■ Leiter: Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

Tel.: 0511/532-5272 • E-Mail: thum.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/imtts.html

■ Keywords: translational research, molecular cardiology, cardiovascular research, non coding RNAs, microRNAs, long non coding RNAs

Forschungsprofil

Das Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS) an der MHH entwickelt „non coding“ RNA-basierte Diagnostik- und Therapieverfahren. Unter anderem arbeitet das Institut auch als Core Facility des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Transplantation (IFB-Tx). Die Mitarbeiteranzahl umfasst ca. 35 Postdocs, PhD- und StrucMed-Studenten, technische sowie Management/Sekretariats-Angestellte (Abb. 1). Die Finanzierung erfolgt derzeit über den IFB-Tx, sowie zahlreiche externe Drittmittelgeber, wie z.B. die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Europäische Kommission oder verschiedene Stiftungen. Die naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden sind in der Hannover Biomedical Research School und dem StrucMed-Programm der MHH integriert. Seit 2013 leitet das IMTTS ein transatlantisches Netzwerk zur Erforschung von microRNAs in Herz/Kreislaufsystem (Leducq Fondation) mit einem Gesamtbudget von 6 Millionen US-Dollar. 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, sowie längere nicht-kodierende RNA-Moleküle (lncRNAs), die durch die Regulation zahlreicher Zielgene komplexe Gen-Netzwerke modulieren und dadurch wichtige Auswirkungen auf der Entwicklung und Funktion verschiedenster Organe haben. Bei unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen liegen MicroRNAs und andere RNA-Spezies 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 oder AntimiRs, erlaubt eine Modellierung und Normalisierung deregulierter Gen-Netzwerke und könnte damit zukünftig zu völlig neuen Strategien einer Mechanismus-basierter Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Ein besonderes Interesse liegt hierbei in der Entwicklung 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-basierter Stimulation von Angiogenese ischämischer Regionen (z.B. nach Myokardinfarkt und Ischämie-Reperfusionsschaden der Niere) entwickelt. In Kooperation mit verschiedenen klinischen und präklinischen Abteilungen der MHH, sowie der Industrie werden hier relevante molekulare Zielstrukturen identifiziert 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 nicht-regulatorischer RNAs als neue innovative Biomarker verschiedener Erkrankungen. Eine intensive Zusammenarbeit würde in diesem Jahr mit den National Heart and Lung Institute des Imperial College London aufgenommen, für welches Herr Prof. Thum seit Mitte 2013 als Gast-Professor tätig ist. Wesentliche weitere „highlights“ des Jahres waren die Einwerbung zweier grosser EU-Projekte, sowie die eines transkontinentalen Netzwerkes zur Erforschung von Gefäßerkrankungen (<http://fondationleducq.org/>).

Forschungsprojekte

Epigenetische Regulation von Gefäßwachstum

Die Regulation der Gefäßfunktion ist komplex und zum Teil über microRNAs reguliert. Der Faktor TGF-beta bewirkt zum Teil eine Dedifferenzierung von Endothelzellen in Richtung von Fibroblasten-artigen Zellen und ist in der Pathologie der Organfibrose involviert. Über einen Hochdurchsatz-Plattform mediierten Prozess konnten wir microRNAs identifizieren die durch TGF-beta reguliert werden und pathologische Effekte auf Gefäßzellen bewirken (Abb. 2).

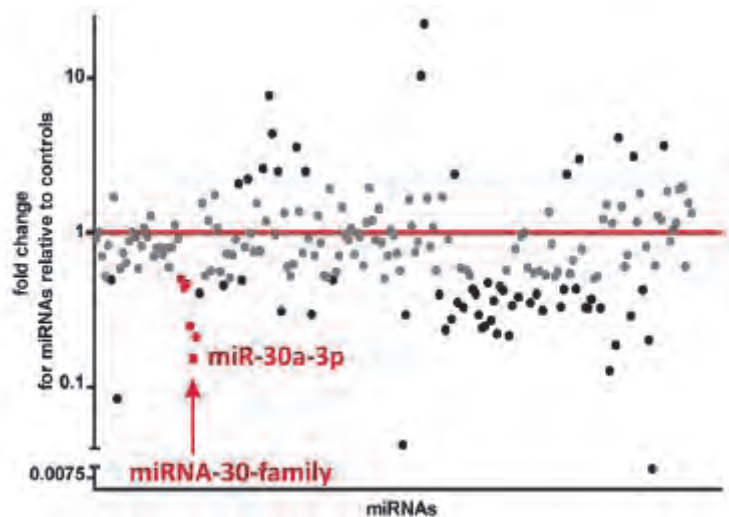


Abb. 2: Endotheliale regulation von microRNAs durch TGF-beta.

Wir identifizierten insbesondere eine microRNA-Familie, miR-30, die durch TGF-beta stark herunterreguliert wurde. Die Therapie von Endothelzellen mit einer dieser microRNAs, miR-30a-3p, konnte die negative Effekte von TGF-beta verhindern. Es konnte durch bioinformatische Analysen ein epigenetischer Faktor identifiziert werden, der von miR-30a-3p gesteuert wird. Dieser Faktor „methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2)“ war ein direktes Target der miR-30a-3p was durch Western Blot und Luciferase-Gen Reporter Untersuchungen bewiesen werden konnte (Abb. 3). Die

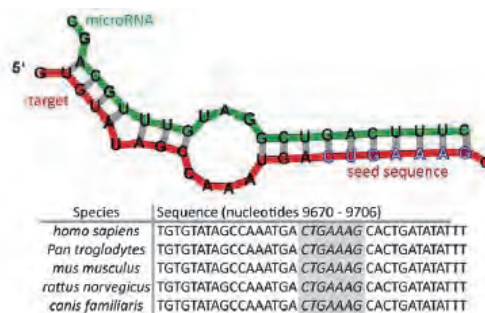


Abb. 3A: Regulation des epigenetischen Faktors MeCP2 durch microRNA30a_3p

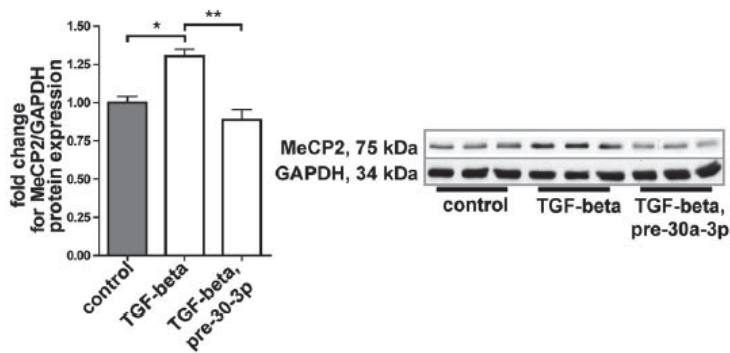


Abb. 3B: Regulation des epigenetischen Faktors MeCP2 durch microRNA30a_3p

virale Überexpression von MECP2 führten zu ähnlich negativen Effekten auf Endothelzellen wie die von TGF-β. Die siRNA vermittelte Ausschaltung von MeCP2 verhinderte die TGF-beta vermittelten Effekte auf Endothelzellen. Über umfangreiche Transkriptomanalysen in Endothelzellen nach MECP2 Modulation konnte der für Endothelzellen überlebenswichtige Faktor Sirtuin1 (SIRT1) gefunden werden. In vivo, anhand generierter endothelial-spezifischer MeCP2 null Mäuse, konnten die in vitro Ergebnisse validiert werden (Abb. 4).

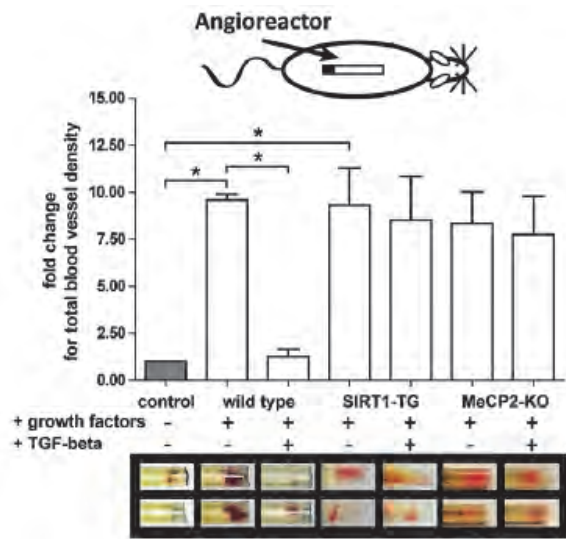


Abb. 4: Verbesserte Gefäßbildung nach TGF-beta Stimulation im endothelialen MeCP2-Knockout-Maus-Modell.

So konnten negative TGF-beta Effekte auf die Gefäßneubildung in der Maus durch MeCP2 Deletion zum Teil vermindert werden. In weiteren Experimenten zeigten wir das MeCP2 zu einer verstärkten Methylierung und damit Abschaltung von Sirt1 führte und damit direkt über epigenetische Mechanismen ein Reihe endothelial wichtiger Gene ausschalten kann. MeCP2 könnte daher ein sehr attraktives Target zur Modulation der Angiogenese sein. Die Arbeiten konnten 2013 erfolgreich publiziert werden (Volkmann I, Kumarswamy R, Pfaff N, Fiedler J, Dangwal S, Holzmann A, Batkai S, Geffers R, Lother A, Hein L, Thum T. MicroRNA-mediated epigenetic silencing of sirtuin1 contributes to impaired angiogenic responses. *Circ Res.* 2013 Sep 27;113(8):997-1003

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Pfaff, Nils (Dr.), REBIRTH, MHH Geffers, Robert (Dr.), HZI Braunschweig Hein, Lutz (Prof., Dr.), Pharmakologie, Universität Freiburg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

MIRVAD-Leducq Projet Grant zu angiogenen MicroRNAs

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Fondation Leducq

EU-Fibrotarget: Mechanismen der Herzfibrose

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: EU, 7. Rahmenprogramm

EU-HOMAGE: Biomarker bei älteren Herzinsuffizienzpatienten

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: EU, 7. Rahmenprogramm

MicroRNAs als Therapeutika in Grosstiermodellen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Fiedler, Jan (Dr.); Gupta, Shashi (Dr.), Batkai, Sandor (Dr. Dr.); Förderung: Herz-Stiftung

Einsatz innovativer kardialer pressure-volume Messsysteme in Klein und Grosstiermodellen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Batkai, Sandor (Dr. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Effekte von Serelaxin beim Herzinfarkt der Maus

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Entwicklung neuer Diagnostika bei Multiple Sklerose Erkrankungen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof., Dr.), Neurologie, MHH; Förderung: Stiftung

Long-non coding RNAs bei Herzerkrankungen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Kumarswamy, Regalla (Dr.); Förderung: DFG

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: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Lorenzen, Johan (PD, Dr.); Förderung: DFG

MicroRNAs und renale Urämie

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Lorenzen, Johan (PD, Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof., Dr.), Nephrologie, MHH; Förderung: Stiftung

Rolle von microRNAs bei Nierentransplantation

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Lorenzen, Johan (PD, Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof., Dr.), Nephrologie, MHH; Förderung: IFB-Tx

Rolle von microRNAs bei Herztransplantation

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: IFB-Tx

Bedeutung von miRNAs bei dermalen Alterungsprozessen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Einfluss von Surfactant Protein D auf microRNAs in der Lunge

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Ochs, Matthias, (Prof., Dr.), Anatomie, MHH; Förderung: SFB587

MicroRNAs und Long-non coding RNAs als Biomarker kardiovaskulärer Erkrankungen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: LOM

Rolle von miRNAs bei kardialer Regeneration

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: REBIRTH, MHH

Endocannabinoids and microRNAs in heart failure

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Batkai, Sandor (Dr. Dr.); Förderung: EU, Marie-Curie

MiRNAs zur Verbesserung der Plättchenfunktion bei Diabetikern

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Dangwal, Seema (Dr.); Kooperationspartner: Tschöpe, Diethelm (Prof., Dr.), Klinik Diabetologie Bad Oeynhausen; Förderung: European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD)

MicroRNAs bei Diabetes

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Dangwal, Seema (Dr.); Förderung: Stiftung DHD

Originalpublikationen

Baumgarten A, Bang C, Tschirner A, Engelmann A, Adams V, von Haehling S, Doehner W, Pregla R, Anker MS, Blecharz K, Meyer R, Hetzer R, Anker SD, Thum T, Springer J. TWIST1 regulates the activity of ubiquitin proteasome system via the miR-199/214 cluster in human end-stage dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168(2):1447-1452

Bauters C, Kumarswamy R, Holzmann A, Bretthauer J, Anker SD, Pinet F, Thum T. Circulating miR-133a and miR-423-5p fail as biomarkers for left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;168(3):1837-1840

Dirkx E, Gladka MM, Philippen LE, Armand AS, Kinet V, Leptidis S, El Azzouzi H, Salic K, Bourajaj M, da Silva GJ, Olieslagers S, van der Nagel R, de Weger R, Bitsch N, Kisters N, Seyen S, Morikawa Y, Chanoine C, Heymans S, Volders PG, Thum T, Dimmeler S, Cserjesi P, Eschenhagen T, da Costa Martins PA, De Windt LJ. Nfat and miR-25 cooperate to reactivate the transcription factor Hand2 in heart failure. *Nat Cell Biol* 2013;15(11):1282-1293

Fiedler J, Stöhr A, Gupta SK, Hartmann D, Holzmann A, Just A, Hansen A, Hilfiker-Kleiner D, Eschenhagen T, Thum T. Functional MicroRNA Library Screening Identifies the HypoxaMiR MiR-24 as a Potent Regulator of Smooth Muscle Cell Proliferation and Vascularization. *Antioxid Redox Signal* 2013;DOI: 10.1089/ars.2013.5418

Ganesan J, Ramanujam D, Sassi Y, Ahles A, Jentzsch C, Werfel S, Leierseder S, Loyer X, Giacca M, Zentilin L, Thum T, Laggerbauer B, Engelhardt S. MiR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathway factors. *Circulation* 2013;127(21):2097-2106

Heymans S, Corsten MF, Verhesen W, Carai P, van Leeuwen RE, Custers K, Peters T, Hazebroek M, Stoger L, Wijnands E, Janssen BJ, Creemers EE, Pinto YM, Grimm D, Schürmann N, Vigorito E, Thum T, Stassen F, Yin X, Mayr M, de Windt LJ, Lutgens E, Wouters K, de Winther MP, Zacchigna S, Giacca M, van Bilsen M, Papageorgiou AP, Schroen B. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure. *Circulation* 2013;128(13):1420-1432

Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J, Fijalkowski M, Nowak R, Fijalkowska M, Volkmann I, Katus HA, Wollert KC, Bauersachs J, Erne P, üscher TF, Thum T, Templin C. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;DOI: 10.1093/eurheartj/eh392

Kaucsar T, Revesz C, Godo M, Krenacs T, Albert M, Szalay CI, Rosivall L, Benyo Z, Batkai S, Thum T, Szenasi G, Hamar P. Activation of the miR-17 family and miR-21 during murine kidney ischemia-reperfusion injury. *Nucleic Acid Ther* 2013;23(5):344-354

Mooren FC, Viereck J, Krüger K, Thum T. Circulating microRNAs as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306(4):H557-H563

Springer J, Tschirner A, Haghikia A, von Haehling S, Lal H, Grzesiak A, Kaschina E, Palus S, Pötsch M, von Websky K, Hoher B, Latouche C, Jaisser F, Morawietz L, Coats AJ, Beadle J, Argiles JM, Thum T, Földes G, Doehner W, Hilfiker-Kleiner D, Force T, Anker SD. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J* 2013;DOI: 10.1093/eurheartj/eh302

Volkmann I, Kumarswamy R, Pfaff N, Fiedler J, Dangwal S, Holz-

mann A, Batkai S, Geffers R, Lothar A, Hein L, Thum T. MicroRNA-mediated epigenetic silencing of sirtuin1 contributes to impaired angiogenic responses. *Circ Res* 2013;113(8):997-1003

Übersichtsarbeiten

Dangwal S, Thum T. microRNA Therapeutics in Cardiovascular Disease Models. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:185-203

Dangwal S, Thum T. MicroRNAs in platelet physiology and pathology. *Hämostasologie* 2013;33(1):17-20

Fiedler J, Thum T. MicroRNAs in myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(2):201-205

Kumarswamy R, Thum T. Non-coding RNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Circ Res* 2013;113(6):676-689

Lorenzen JM, Batkai S, Thum T. Regulation of cardiac and renal ischemia-reperfusion injury by microRNAs. *Free Radic Biol Med* 2013;64:78-84

Lorenzen JM, Martino F, Thum T. Detection and transport mechanisms of circulating microRNAs in neurological, cardiac and kidney diseases. *Curr Med Chem* 2013;20(29):3623-3628

Lorenzen JM, Thum T. MicroRNAs in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Clin Chem* 2013;59(4):595-597

Raizman JE, Diamandis EP, Rayner K, Dimmeler S, Calin GA, Thum T. Novel Biomarkers for Acute Myocardial Infarction: Is MicroRNA the New Kid on the Block? *Clin Chem* 2013;DOI: 10.1373/clinchem.2013.215491

Abstracts

2013 wurden 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dietrich, Bernd (Dr. med.): Einfluss einer Enzyersatztherapie auf endotheliale Progenitorzellen und Endothelfunktion von Patienten mit Morbus Fabry.

Gupta, Shashi Kumar (PhD M.Sc. Life Sciences): MicroRNAs as therapeutic target in cardiovascular disease.

Wissenschaftspreise

Bang, Claudia (Dr.): Hans-Jürgen-Bretschneider Preis, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.

Auszeichnungen

Gupta, Shashi (Dr.): HBRS best PhD Award.

Gupta, Shashi (Dr.): Oskar-Lapp Forschungspreis, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Associate Editor, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*; Editorial Board, *Circulation Research*; Editorial Board, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; Editorial Board, *Basic Research in Cardiology*; Editorial Board, *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*; Editorial Board, *PLOS One*; Editorial Board, *Physiol Genomics*; Visiting Professorship, National Heart and Lung Institute, Imperial College London.

Patente

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): 3 eingereichte Patente; insgesamt über 15 erteilte oder eingereichte Patente.

IFB-Tx: Zelltherapeutika - GMPDU

■ Leiter: Prof. Dr. Ulrike Köhl

Tel.: 0511/532-8253 • E-Mail: zuther.katja@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zelltherapeutika.html

■ Keywords: Zelltherapeutika, GMP, ATMPs, Advanced Therapy Medicinal Products, Reinraum, Clean Room, Stammzelltransplantation, stem cell transplantation

Forschungsprofil

Das Institut für Zelltherapeutika mit der „Good Manufacturing Practice Development Unit“ (GMPDU) und dem „Cellular Therapy Centre“ (CTC) dient der Translation von Zelltherapeutika bis zur klinischen Anwendung. Als GMP core facility der MHH mit 3 Reinräumen „A“ in „B“ werden zell-basierte Therapien ohne oder mit aufwendiger Manipulation, sogenannte „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs) auf einen klinischen Maßstab übertragen. ATMPs sind Gen- und Zelltherapeutika bzw. biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, die individuelle Therapien erlauben. In enger Zusammenarbeit zwischen den Mitarbeitern der GMP core facility und den Kollegen aus den verschiedenen Forschergruppen des Integrierten Forschungs und Behandlungszentrum für Transplantation (IFB-Tx) erfahren die im Labormaßstab entwickelten Zellprodukte dieses „Clinical scale-up“, um sie zur Behandlung von Patienten mit Stammzell- und Organtransplantation einsetzen zu können. Nach Abschluss der Validierung wird die jeweilige Herstellungserlaubnis eingeholt. Als Basis dazu dient die vorliegende Herstellungserlaubnis nach §13 AMG (Arzneimittelgesetz) sowie Genehmigungen nach §20b, §20c und §21a AMG z.B. für Blut- und Gewebezubereitung inkl. immunomagnetischer CD34 Selektion oder CD3/CD19 Depletion peripherer Blutstammzellen.

Es werden Zelltherapeutika zur Behandlung von Patienten mit Krebs, schweren traumatischen sowie degenerativen Gewebe- und Organverletzungen und zur Toleranzinduktion nach Stammzell- und Organtransplantation entwickelt. Dies umfasst die Herstellung regulatorischer T-Zellen, NK-Zellen, Dendritischer Zellen (DZs), antigen-spezifischer T-Zellen, aktivierter Makrophagen, mesenchymaler Stammzellen, T-Zell-Rezeptor- $\alpha\beta$ -depletierter Transplantate sowie gen-manipulierter Stamm- und Effektorzellen. In Kooperation mit dem Institut für Transfusionsmedizin (Prof. B. Eiz-Vesper, PD Dr. H.G. Heuft, Dr. L. Goudeva) und der Kinderklinik (Prof. B. Mäcker-Kolhoff) konnte die Validierung des Prozesses zur Herstellung CMV-spezifischer T-Zellen (CMV-CTLs) erfolgreich abgeschlossen werden. Im CTC (Dr. L. Arseniev, C. Priesner, K. Aleksandrova) erfolgte die GMP-konforme Herstellung der CMV-CTLs, während in der GMPDU (Dr. R. Esser, Dr. S. Klöß) parallel Test-Läufe zu CMV-CTLs im klinischen Maßstab mittels CliniMACS Prodigy® (neue Möglichkeit zur vollautomatischen Zellprozessierung) durchgeführt wurden. Zur Implementierung eines aufwendigen Programms zur Qualitätskontrolle von Zelltherapeutika wurde in Kooperation mit der Neurologie (Prof. S. Petri) an Mesenchymalen Stromazellen und mit der Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation (Prof. R. Strieppecke) an genetisch manipulierten DZs gearbeitet. Im Rahmen eines von der EU geförderten Marie Curie Programms wurden altersgematchte Normwerte für DZs im peripheren Blut (PB) gesunder Kinder erhoben.

Forschungsprojekte

Allogene NK-Zellen als Zelltherapeutikum zum Überwinden von Tumor Immune Escape Mechanismen und autologer NK-Zell-Defizienz

Die Zytotoxizität von NK-Zellen wird durch aktivierende und inhibitorische NK-Zell-Rezeptoren reguliert. Zu den wichtigsten aktivierenden Rezeptoren gehören die Natürlichen Zytotoxizitäts-Rezeptoren NKp30, NKp44, NKp46 und der

Rezeptor NKG2D, der unter IL-2 hochreguliert wird [Abb. 1A]. In einer abgeschlossenen GCP-konformen Phase I/II Studie mit CD56+CD3- Spender NK-Zellen zur Behandlung von rezidivierenden Hochrisiko-Leukämien und Tumoren nach haploidenter Stammzelltransplantation konnten wir die Machbarkeit und Verträglichkeit dieser Zelltherapie ohne das Auftreten einer graft versus host disease (GvHD) zeigen, wenn die kontaminierende T-Zell-Dosis unter 25×10^3 T-Zellen/kg KG lag (Stern M et al., Koehl U. BMT 48:433-8; 2013). Es zeigten sich aber auch Limitationen durch Tumor-Immune-Escape-Mechanismen. Dabei wurden hohe Plasmaspiegel von löslichem „class I chain-related peptide A“ (soluble sMICA) detektiert. sMICA bindet an NKG2D auf den NK-Zellen und kann somit die zytotoxische Aktivität von NK-Zellen inhibieren [Abb. 1B]. Hoch aktivierte Spender NK-Zellen, die unter IL-2 den Rezeptor NKG2D stark exprimiert haben, können sMICA abfangen und sind mit den noch freien NKG2D-Rezeptoren in der Lage die Tumorzelle zu erkennen und zu lysieren [Abb. 1C].

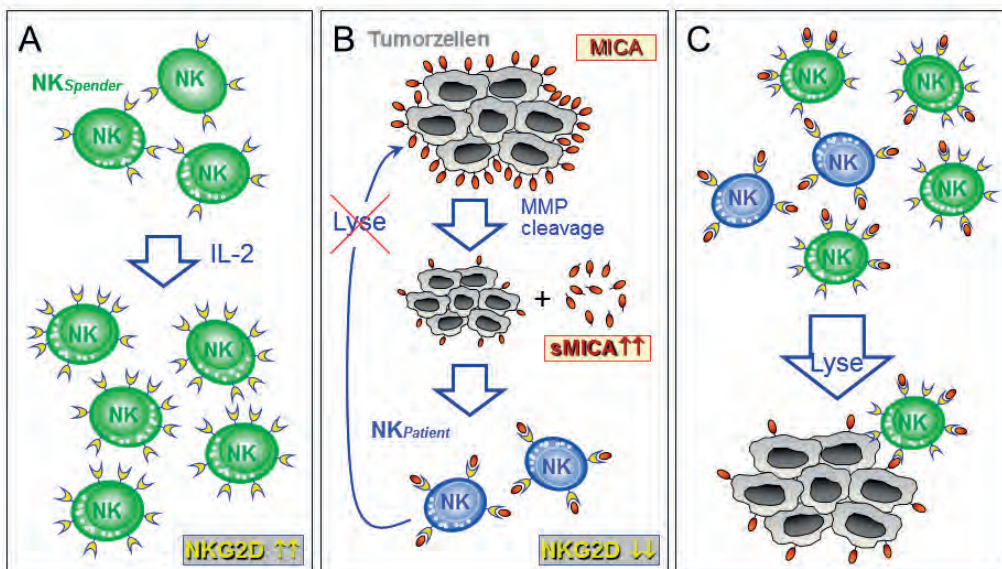


Abb. 1: Überwinden von Tumor Immune Escape Mechanismen durch expandierte/aktivierte NK-Zellen (Kloess S et al., Eur J Immunol 40:3255-67; 2010). (A) Allogene CD56+CD3- NK-Zellen werden mit 1000 U/ml IL-2 aktiviert und expandiert. Dies führt zu einer Hochregulierung des aktivierenden NK-Zell Rezeptors NKG2D. (B) Unter dem Einfluss von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) kommt es zum Abscheren von „class I chain-related peptide A“ (MICA), das als lösliches (soluble) sMICA die NKG2D-vermittelte Zytotoxizität von NK-Zellen blockiert. (C) Nach Gabe von IL-2 aktivierten NK-Zellen wird sMICA an NKG2D gebunden, die verbleibenden freien Bindungsstellen des NKG2D Rezeptors erlauben eine Lyse der malignen Zelle durch die NK-Zellen.

Dr. Stephan Klöß konnte in Kooperation mit PD Dr. O. Seitz (Universitätsklinik Frankfurt) bei 55 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (HNSCC, head and neck squamous cancer) vor Behandlungsbeginn zeigen, dass diese Patienten eine normale Anzahl an autologen NK-Zellen im PB haben. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigte sich jedoch eine signifikant unterschiedliche Zusammensetzung hinsichtlich regulatorischer und zytotoxischer NK-Zellen [Abb. 2A]. Sieben Patienten konnten initial und im Rezidiv untersucht werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Zunahme an sMICA und TGF- β 1 bei gleichzeitiger Herunterregulierung von NKG2D [Abb. 2B]. Die Inkubationen von NK-Zellen mit Plasma, das hohe Konzentrationen an sMICA enthielt, korrelierte mit einer geringen NK-Zell-Zytotoxizität [Abb. 2C].

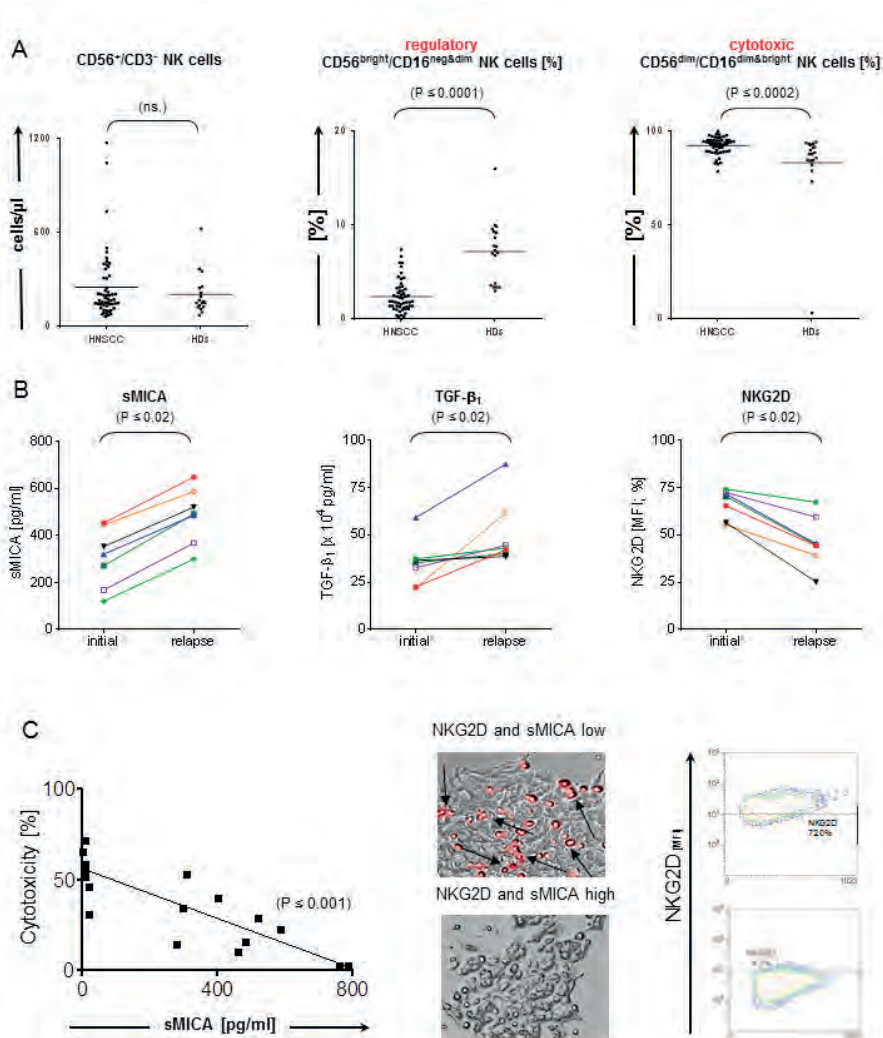


Abb. 2: Rolle von löslichem MICA (sMICA) und TGF- β_1 auf die NKG2D-abhängige Zytotoxizität von NK-Zellen (A) Im Vergleich zu gesunden Spendern (healthy donors, HDs) gibt es keine Unterschiede in der NK-Zellzahl im PB von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (head and neck squamous cancer, HNSCC), jedoch eine Umverteilung der regulatorischen und zytotoxischen NK-Zellen. (B) Ansteigende Plasmaspiegel von sMICA und TGF- β_1 bei gleichzeitig abnehmender NKG2D-Expression auf NK-Zellen in Patienten mit initialer Diagnose im Vergleich zum Rezidiv. (C) Hohe sMICA-Plasma-Spiegel korrelieren mit einer niedrigen NK-Zell-Zytotoxizität in HNSCC Patienten. Floureszenz-Mikroskopie der MICA-abhängigen NKG2D-Expression und Migration von NK-Zellen im HNSCC Tumormodell.

Da haploidente NK-Zellen im Patienten keine oder nur eine geringe GvHD verursachen und die Applikation einer hohen Anzahl allogener NK-Zellen eine Möglichkeit darstellt Tumor-Immune-Escape-Mechanismen zu überwinden, versuchen wir derzeit die Herstellung von Spender NK-Zellen-Tx zu optimieren. Eine GMP-konforme CD3-Depletion mit anschließender CD56 Anreicherung führt im Median zu einer Reinheit an 94% CD56+CD3- NK-Zellen. Dr. Ruth Esser konnte zeigen, dass die „Clinical scale“ Expansionsrate bei Stimulation mit 1000 U/ml IL-2 (Proleukin) über 10 Tage erheblich schwankte und im Median eine drei-fache (Range 0-20-fache) Expansion erreichte [Abb. 3A]. Vergleichende Untersuchungen zur Stimulierung mit IL-2 versus IL-2 und IL-15 konnten keine Unterschiede in der Expansionsrate und

im intrazellulären Signalling der NK-Zellen zeigen [Abb. 3B]. IL-2-stimulierte NK-Zellen unterschieden sich von frisch isolierten, unstimulierten NK-Zellen durch eine Abnahme der CD16+ NK-Zellsubpopulation und einer signifikanten Zunahme der Oberflächenexpression aller aktivierenden Rezeptoren NKp30, NKp44, NKp46 und NKG2D [Abb. 3C+D]. Für Zelltherapeutika, die zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden, ist die Vitalität der kryokonservierten Zellen nach dem Auftauen von besonderer Wichtigkeit. Unstimulierte NK-Zellen zeigten nach dem Auftauen eine signifikant

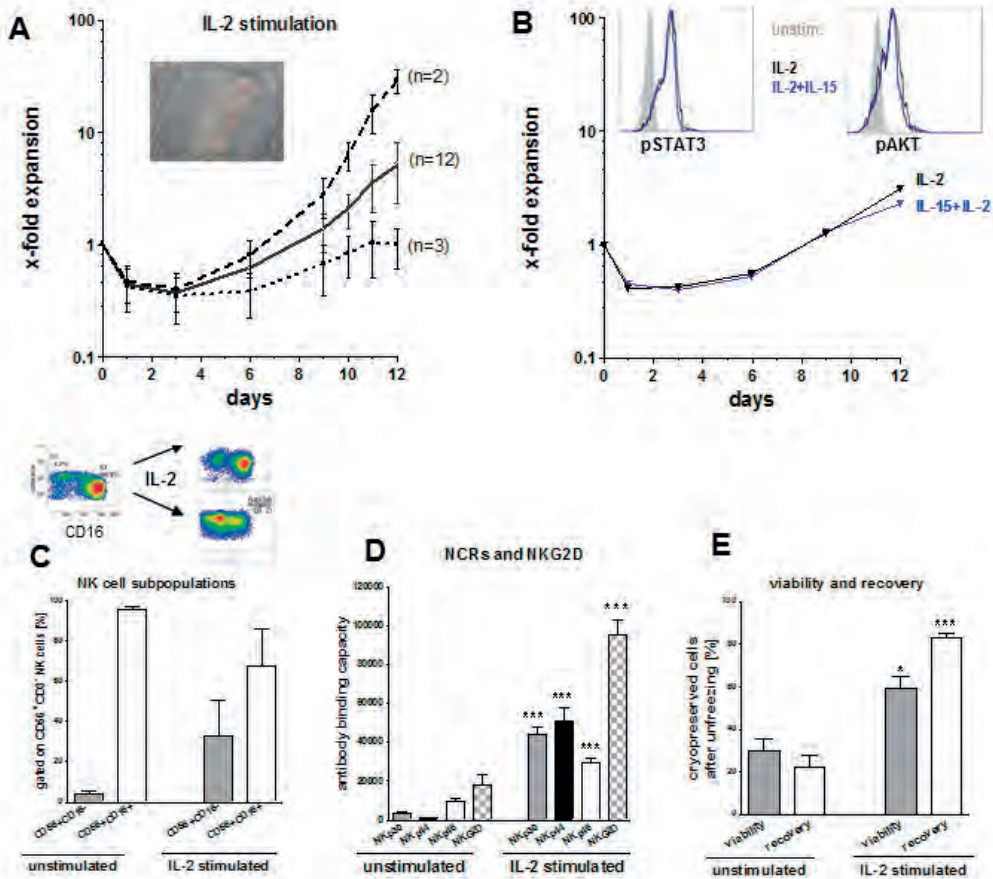


Abb. 3: GMP-konforme Expansion von CD56+CD3- NK-Zellen. (Koehl U et al., Esser R. Front Oncol 13(118):1-12; 2013) (A) Expansionsrate: Median 3-fach, Range: 0-20-fach. (B) Keine Unterschiede zwischen IL-2 versus IL-2/IL-15 Stimulierung. (C) IL-2 Stimulierungen führen zur Abnahme von CD16+ NK-Zellen. (D) Hochregulierung von aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren unter IL-2-Aktivierung. (E) Die Vitalität und Recovery ist signifikant besser nach Auftauen von kryokonservierten, IL-2-stimulierten NK-Zellen im Vergleich zu unstimulierten NK-Zellen. *: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$

■ Projektleitung Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Klöß, Stephan (Dr.), Esser, Ruth (Dr.); Kooperation: Klingebiel, Thomas (Prof. Dr.), Schwabe, Dirk (Prof. Dr.), Seitz, Oliver (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Passweg, Jakob (Prof. Dr.), Universitätsspital Basel; Förderung: IFB-Tx (BMBF)

Weitere Forschungsprojekte

Naturimmun: Natural Killer Cell-Based Anti-Cancer Immunotherapies (EU-FP7-People-Marie-Curie ITN)

■ Projektleitung: Hofer, Erhard (Prof. Dr.), Wien, Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), MHH; Kooperationspartner: Paris: Santo di, James (Prof. Dr.), Mandelboim, Ofer (Prof. Dr.), Jerusalem, Nathwani, Amit (Prof. Dr.), London, Lopez-Botet, Miguel (Prof. Dr.), Barcelona, Trowsdale, John (Prof. Dr.), Cambridge; Förderung: EU

Steigerung der Zytotoxizität haploidenter NK-Zellen zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit Neuroblastom durch Überwinden von Tumor-Immune-Escape Mechanismen

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Koch, Joachim (PD Dr.), Frankfurt; Förderung: Sander-Stiftung

Entwicklung von Immunliganden für die NK-Zell-vermittelte Immuntherapie pädiatrischer akuter Leukämien

■ Projektleitung: Pogge von Strandmann, (Prof. Dr.), Köln, Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Academic GMP: The impact of Regulation (EC) No 1394/2007 on the development of Advanced Therapy Medicinal Products: an academic perspective (EU-FP7)

■ Projektleitung: Hildebrandt, Martin (Prof. Dr.), München; Kooperationspartner: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), MHH, Mischak-Weissing, E (Prof. Dr.); Förderung: EU

Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studiename: BOOST-2 trial, (EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)

■ Projektleitung: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Arseniev, Lubomir (Dr.); Förderung: BMBF

Zielgerichtete Killerzellen für die Krebs-Immuntherapie

■ Projektleitung: Wels, Winfried (Prof. Dr.), Frankfurt; Kooperationspartner: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), MHH; Förderung: BMBF

12 Parameter Durchflusszytometrie zur Quantifizierung von Zellsubpopulationen bei der Freigabe von Zellprodukten

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Klöss, Stephan (Dr.), Esser, Ruth (Dr.); Förderung: Wirtschaft (Beckman Coulter)

AGORA: ATMP GMP Open Access Research Alliance (EU-FP7)

■ Projektleitung: Mark W Lowdell (Dr.), London, Meji, Pauline (Dr), Leiden, Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), MHH, Dickinson, Anne (Prof. Dr.), Newcastle, Brunswiek, Sönke (Dr.), Pharmacell, Hildebrandt, Martin (Prof. Dr.), München, : Hauser, Andrea (Dr.), Regensburg; Förderung: EU

CATCH-AMI POLYPHOR: CXCR4 Antagonism for Cell Mobilisation and Healing in Acute Myocardial Infarction

■ Projektleitung: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH; Kooperationspartner: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Arseniev, Lubomir (Dr.), Aleksandrova, Krasimira; Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Bunse CE, Borchers S, Varanasi PR, Tischer S, Figueiredo C, Immenschuh S, Kalinke U, Köhl U, Goudeva L, Maecker-Kolhoff B, Ganser A, Blasczyk R, Weissinger EM, Eiz-Vesper B. Impaired Functionality of Antiviral T Cells in G-CSF Mobilized Stem Cell Donors: Implications for the Selection of CTL Donor. *PLoS One* 2013;8(12):e77925

Ciocarlie O, Heinze A, Elze MC, Kloess S, Klingebiel T, Serban M, Koehl

U. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells: reference ranges in the peripheral blood of healthy children. *Klin Padiatr* 2013;225(6):354-356

Eissmann M, Schwamb B, Melzer IM, Moser J, Siele D, Khl U, Rieker RJ, Wachter DL, Agaimy A, Herpel E, Baumgarten P, Mittelbronn M, Rakek S, Kögel D, Böhm S, Gutschner T, Diederichs S, Zörnig M. A functional yeast survival screen of tumor-derived cDNA libraries

designed to identify anti-apoptotic mammalian oncogenes. *PLoS One* 2013;8(5):e64873

Heinze A, Elze MC, Kloess S, Ciocarlie O, Königs C, Betz S, Bremm M, Esser R, Klingebiel T, Serban M, Hutton JL, Koehl U. Age-matched dendritic cell subpopulations reference values in childhood. *Scand J Immunol* 2013;77(3):213-220

Kafert-Kasting S, Schneider A, Attaran M, Priesner C, Barthold M, Perrier AL, Kriegbaum H, Ott M, Meyburg J. Safety assessment of intraportal liver cell application in New Zealand white rabbits under GLP conditions. *Arch Toxicol* 2012;86(9):1413-1422

Koehl U, Brehm C, Huenecke S, Zimmermann SY, Kloess S, Bremm M, Ullrich E, Soerensen J, Quaiser A, Erben S, Wunram C, Gardlowski T, Auth E, Tonn T, Seidl C, Meyer-Monard S, Stern M, Passweg J, Klingebiel T, Bader P, Schwabe D, Esser R. Clinical grade purification and expansion of NK cell products for an optimized manufacturing protocol. *Front Oncol* 2013;3:118

Kuci Z, Seiberth J, Latifi-Pupovci H, Wehner S, Stein S, Grez M, Böning H, Köhl U, Klingebiel T, Bader P, Kuci S. Clonal analysis of multipotent stromal cells derived from CD271+ bone marrow mononuclear cells: functional heterogeneity and different mechanisms of allosuppression. *Haematologica* 2013;98(10):1609-1616

Pajtlér KW, Rebmann V, Lindemann M, Schulte JH, Schulte S, Stauder M, Leuschner I, Schmid KW, Köhl U, Schramm A, Eggert A. Expression of NTRK1/TrkA affects immunogenicity of neuroblastoma cells. *Int J Cancer* 2013;133(4):908-919

Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheduling S, Koehl U, Worel N, Apperley J, Edinger M, Hauser A, Mischak-Weissinger E, Dickinson AM, Lowdell MW. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy* 2014;16(3):289-297

Reiners KS, Kessler J, Sauer M, Rothe A, Hansen HP, Reusch U, Hücke C, Köhl U, Dürkop H, Engert A, von Strandmann EP. Rescue of impaired NK cell activity in Hodgkin lymphoma with bispecific antibodies in vitro and in patients. *Mol Ther* 2013;21(4):895-903

Schmidt S, Tramsen L, Perkhofe S, Lass-Flörl C, Hanisch M, Röger F, Klingebiel T, Koehl U, Lehrnbecher T. *Rhizopus oryzae* hyphae are damaged by human natural killer (NK) cells, but suppress NK cell mediated immunity. *Immunobiology* 2013;218(7):939-944

Schmidt S, Zimmermann SY, Tramsen L, Koehl U, Lehrnbecher T. Natural killer cells and antifungal host response. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(4):452-458

Seeger T, Haffez F, Fischer A, Koehl U, Leistner DM, Seeger FH, Boon RA, Zeiher AM, Dimmeler S. Immunosenescence-associated microRNAs in age and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15(4):385-393

Sörensen J, Jarisch A, Smorta C, Köhl U, Bader P, Seifried E, Böning H. Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion* 2013;53(4):761-765

Tonn T, Schwabe D, Klingemann HG, Becker S, Esser R, Koehl U, Suttorp M, Seifried E, Ottmann OG, Bug G. Treatment of patients with advanced cancer with the natural killer cell line NK-92. *Cytotherapy* 2013;15(12):1563-1570

Tramsen L, Schmidt S, Koehl U, Huenecke S, Latge JP, Roeger F, Schubert R, Klingebiel T, Lehrnbecher T. No effect of antifungal compounds on functional properties of human antifungal T-helper type 1 cells. *Transpl Infect Dis* 2013;15(4):430-434

Ungerer C, Quade-Lysson P, Radeke HH, Henschler R, Königs C, Köhl U, Seifried E, Schüttrumpf J. Galectin-9 Is a Suppressor of T and B Cells and Predicts the Immune Modulatory Potential of Mesenchymal Stromal Cell Preparations. *Stem Cells Dev* 2013;DOI: 10.1089/scd.2013.0335

Vyas M, Koehl U, Hallek M, Strandmann EP. Natural ligands and antibody-based fusion proteins: harnessing the immune system against cancer. *Trends Mol Med* 2014;20(2):72-82

Übersichtsarbeiten

Borchers S, Ogonek J, Varanasi PR, Tischer S, Bremm M, Eiz-Vesper B, Koehl U, Weissinger EM. Multimer monitoring of CMV-specific T cells in research and in clinical applications. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78(3):201-212

Abstracts

2013 wurden 11 Abstracts publiziert.

Stipendien

Ciocarlie, Oana (Dr.): Immune Reconstitution Of Dendritic Cells Following Allogeneic Stem Cell Transplantation.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Köhl, Ulrike (Prof. Dr.): Professional Societies: International Society for Cellular Therapy (ISCT), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (PÄD-AG-KBT), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGFI), AG Biologie der NK-Zellen, Knochenmarktransplantation / Genterapie Frankfurt (KGF), European working group on clinical cell analysis (EWGCCA); Gutachtertätigkeiten: EMA (European Medicine Agency), Carreras-Stiftung, Deutsche Krebshilfe, Austrian Science Foundation, Foundation for Scientific Research Belgium, Nature Medicine, New England Journal of Medicine, Clinical Cancer Research, Journal of Biochemical Pharmacology, Journal of Human Immunology, Journal of Immunological Methods, Journal of Leukemia and Lymphoma, Journal of Tissue Antigen, Bone Marrow Transplantation, International Journal of Hematology, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Klinische Pädiatrie Cytometry, Cytotherapy.

IBF-Tx: Transplantationsimmunologie

■ Leiter: Prof. Dr. Christine Falk

Tel.: 0511/532-9745 • E-Mail: falk.christine@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

■ Keywords: Transplantationsimmunologie, Natürliche Killerzellen, Zytokine, Mikroenvironment, Immunsuppression, Multikinaseinhibitoren, Tumorimmunologie

Forschungsprofil

Das Institut für Transplantationsimmunologie im IFB-Tx besteht aus der Core Facility Immunmonitoring und der Forschungsgruppe Immunregulation und ist damit in das IFB-Tx Gesamtkonzept sowohl im Bereich der patientenorientierten Untersuchung der Immunreaktion nach Transplantation als auch der Erforschung der immunologischen Mechanismen eingebunden. Mit diesen beiden Aspekten befindet sich das Institut an der Schnittstelle zwischen der Erforschung grundlegender Mechanismen der angeborenen bzw. erworbenen Immunität und deren Übersetzung in die klinische Situation nach Transplantation mit der Perspektive einer Therapieverbesserung durch gezieltes Ansetzen an diesem immunologischen Hebel. Der wissenschaftliche Fokus der Core Facility liegt auf der Entwicklung innovativer Strategien für das Immunmonitoring nach Organ- und Stammzelltransplantation, die es ermöglichen, den Immunstatus unter Immunsuppression möglichst präzise zu bestimmen. Seit dem Aufbau des Institutes im Mai 2011 wurden verschiedene Methoden etabliert, um aus geringem Probenmaterial, z. B. peripherem Blut oder Biopsiegewebe, möglichst präzise Informationen über den aktuellen Immunstatus eines Patienten zu erhalten. Dabei quantifizieren wir sowohl zelluläre Komponenten des Immunsystems wie Subpopulationen von T-, B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Monozyten durchflusszytometrisch, als auch lösliche Mediatoren wie Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren mittels Multiplex-Protein, bzw. Phosphoplex-Plattformen. Funktionelle Analysen wie Interferon- γ -ELISpots, intrazelluläre Zytokin- und Transkriptionsfaktorfärbungen sowie Degranulationsassays ermöglichen es, die Aktivität des Immunsystems gegen Modellantigene wie virale Peptide oder allogene Zellen zu bestimmen. Das vorrangige Ziel dieser Untersuchungen ist es, auf der Basis des individuellen Immunstatus einerseits eine Verbesserung der Einstellung der Immunsuppression erreichen zu können und andererseits eine Art „Frühwarnsystem“ für Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation zu entwickeln. Diese Analysen sind vor dem Hintergrund der in den letzten Jahren entwickelten und für die Nierentransplantation zugelassenen Immunsuppressiva aus der Gruppe der Kostimulationsblocker von besonderem Interesse, da sich diese von den als lokale Praxis etablierten Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren in ihrem Wirkmechanismus grundlegend unterscheiden. Im Gegensatz zu den CNi und mTOR-I greifen Kostimulationsblocker nicht an der intrazellulären Signaltransduktion an, sondern inhibieren die spezifische Interaktion zwischen kostimulatorischen Rezeptoren auf T-Zellen und deren auf antigenpräsentierenden Zellen exprimierten Liganden. Während Kostimulationsblocker in den Zulassungsstudien als weniger nierentoxisch eingestuft wurden, zeichnen sie sich jedoch durch ein höheres Risiko einer akuten Abstoßung in den ersten Wochen nach Nierentransplantation aus, deren molekulare Grundlage derzeit kontrovers diskutiert wird. Aus diesen klinischen Fragestellungen ergeben sich auch einige unserer Projekte der Forschungsgruppe Immunregulation, die sich u.a. mit den molekularen Mechanismen der CNi und mTOR-I bzgl. Signaltransduktion, Proliferation, Zellviabilität und Zytokinproduktion von Immunzellen im Vergleich zu renalen bzw. hepatischen Gewebezellen beschäftigen. Diese Arbeiten basieren auf unserer Expertise im Bereich der in der Onkologie eingesetzten Signalinhibitoren, vor allem der sog. „small molecule“-Kinaseinhibitoren wie Sorafenib, Vemurafenib, Selumetinib etc., die vor allem bei soliden Tumoren mit begrenztem klinischen Erfolg eingesetzt werden. Aus unseren vergleichenden Untersuchungen von Immunsuppressiva, i.e. CNi und mTOR-Inhibitoren und Tumormedikamenten, i.e. Multikinase-Inhibitoren, konnten wir am Beispiel des hepatozellulären Karzinoms eine

Schnittmenge an gemeinsamen Reaktionsmustern definieren, die das Konzept der „immunologischen Konstante der Rejektion“ auf die Reaktion des Gewebes erweitern (Abb.1A). Diese Forschungsaspekte werden weitergeführt und auf andere Gewebe, z.B. die Niere, ausgedehnt, um langfristig nicht nur für Transplantationspatienten, sondern auch für Tumorpatienten ein maßgeschneidertes Immunmonitoring etablieren zu können, dass das Therapieansprechen im Sinne einer Immunologie für Intervention (I4I) früher definieren und damit zur Verbesserung der Effektivität beitragen kann. In enger Zusammenarbeit mit unseren klinischen Partnern aus dem IFB-Tx haben wir in der Core Facility Immunmonitoring in den vergangenen 2 Jahren Probenmaterial von Patienten nach Organtransplantation analysiert und u.a. in Kooperation mit der Hannover Unified BioBank für weitere Untersuchungen asserviert (Abb. 1B).

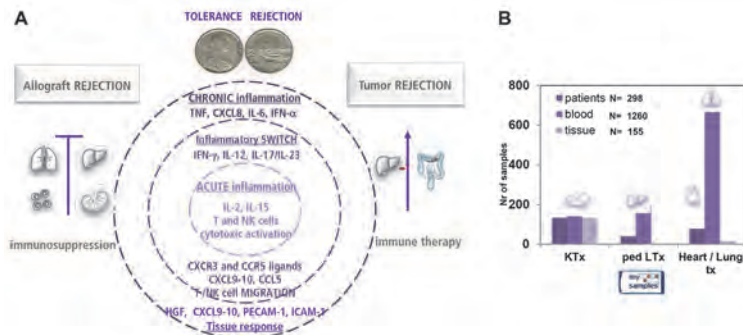


Abb. 1: Schematische Darstellung der „Immunologischen Konstante der Rejektion“, modifiziert nach Wang et al., Trends in Immunology, 2008 (6):256. Danach kann man sowohl zelluläre als auch lösliche Komponenten des Immunsystems identifizieren, die sowohl in der Allograft-abstoßung als auch an der Tumorablestoßung beteiligt sind (A). Umgekehrt kann man aus den tolerogenen Schutzmechanismen bestimmter Tumore neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von toleranzinduzierenden Protokollen in der Transplantation gewinnen. (B) In den letzten Jahren wurden in enger Zusammenarbeit mit den Kollegen aus den klinischen Abteilungen für die verschiedenen Organsysteme Proben von transplantierten Patienten aufgearbeitet und teils in Zusammenarbeit mit der Hannover Unified BioBank (Prof. Dr. Illig) asserviert.

Forschungsprojekte

Wirkmechanismen von Signalinhibitoren auf Immunzellen und Gewebezellen im Kontext der Immunsuppression nach Organtransplantation bzw. der Tumorthherapie

Natürliche Killerzellen und Chemokine als Sensoren der Immunsuppression und von donor-spezifischen Antikörpern Die Wirkung der CNI, wie z. B. CyclosporinA (CsA) und Tacrolimus (FK506) sowie der mTOR-I wie Rapamycin oder Everolimus ist am besten für die T-Zell-Signaltransduktion untersucht, wobei die Bindung der Medikamente an den Calzineurin/FKBP12-Komplex die Dephosphorylierung des NFAT Transkriptionsfaktors NFAT und damit seine Translokation in den Zellkern blockiert. Dadurch wird die NFAT-abhängige Genexpression der Zielgene des T-Zellrezeptorsignalweges, wie z.B. pro-inflammatorischen Zytokine, inhibiert. Im Gegensatz zu T-Zellen ist über die CNI-Wirkungsweise in NK-Zellen wenig bekannt, weshalb wir uns mit diesem Aspekt intensiv beschäftigt haben. An in-vitro mit Zytokinen oder HLA-Klasse-I-negative Zielzellen stimulierten NK-Zellen gesunder Spender konnten wir zeigen, dass die Behandlung mit CNI sowohl NK-Zell-Proliferation, als auch Degranulation und Expression von Aktivierungsmarkern wie CD69, CD25 und NKp44 und IFN-g-Freisetzung inhibiert, wobei das Ausmaß der inhibitorischen Kapazität spenderabhängig ist (Neudörfl et al. 2013). An einer Kohorte nierentransplantierten Patienten (N=131) aus dem Protokollbiopsieprogramm der MHH konnte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Direktor Prof. Dr. H. Haller, PD Dr. C. Blume) und der Abteilung für Abdominal- und Transplantationschirurgie (PD Dr. F. Lehner) gezeigt werden, dass sich die beiden CNI CsA und Tacrolimus signifikant in ihrer Fähigkeit, den Phänotyp der beiden Haupt-

NK-Zellpopulationen zu modulieren, unterscheiden (Abb. 2A). NK-Zellen von Patienten mit Tac-basierter Immunsuppression wiesen im Vergleich zu CsA-behandelten Patienten signifikant geringere CD16 und CD6 Expression auf (Abb. 2B) auf bei gleichzeitiger Erhöhung des inhibitorischen Rezeptorheterodimers CD94/ NKG2A (nicht gezeigt). Diese Verschiebung deutet auf einen „tolerogenen“ NK-Zellphänotyp hin, dessen Effektorfunktionen ebenfalls eingeschränkt sind. Die zusätzliche Gabe des mTOR-Inhibitors Sirolimus (TS) schwächt diesen Effekt deutlich ab. Im Gegensatz zu der phänotypischen NK-Zell-Veränderung wirken sich CNi nicht auf die Plasmaspiegel der Chemokine wie CXCL10 und CCL5 aus, die über die Rezeptoren CXCR3 und CCR5 für die NK-Zellrekrutierung verantwortlich sind. Dagegen scheint die zusätzliche Gabe von mTOR-I die Chemokinexpression selektiv zu beeinflussen, d.h. einige Chemokine wie CXCL10 zu supprimieren. Durch die Expression des Fc- γ Rezeptors-III (CD16) auf CD56dim NK-Zellen besitzen diese theoretisch die Fähigkeit, mit donor-spezifischen Antikörpern (DSAs) zu reagieren. Nach Bestimmung der anti-HLA-Antikörper im Serum dieser nierentransplantierten Patienten und deren Einordnung als echte DSAs gegen die aktuell transplantierte Niere im Gegensatz zu HLA-Antikörpern mit Spezifitäten gegen andere HLA-Allele konnten wir zeigen, dass die Anwesenheit von DSAs mit einer signifikanten Verminderung der CD56dim-NK-Zellen im peripheren Blut verbunden ist, sich aber nicht auf die Chemokine CXCL10 und CCL5 auswirkt (Abb. 2C).

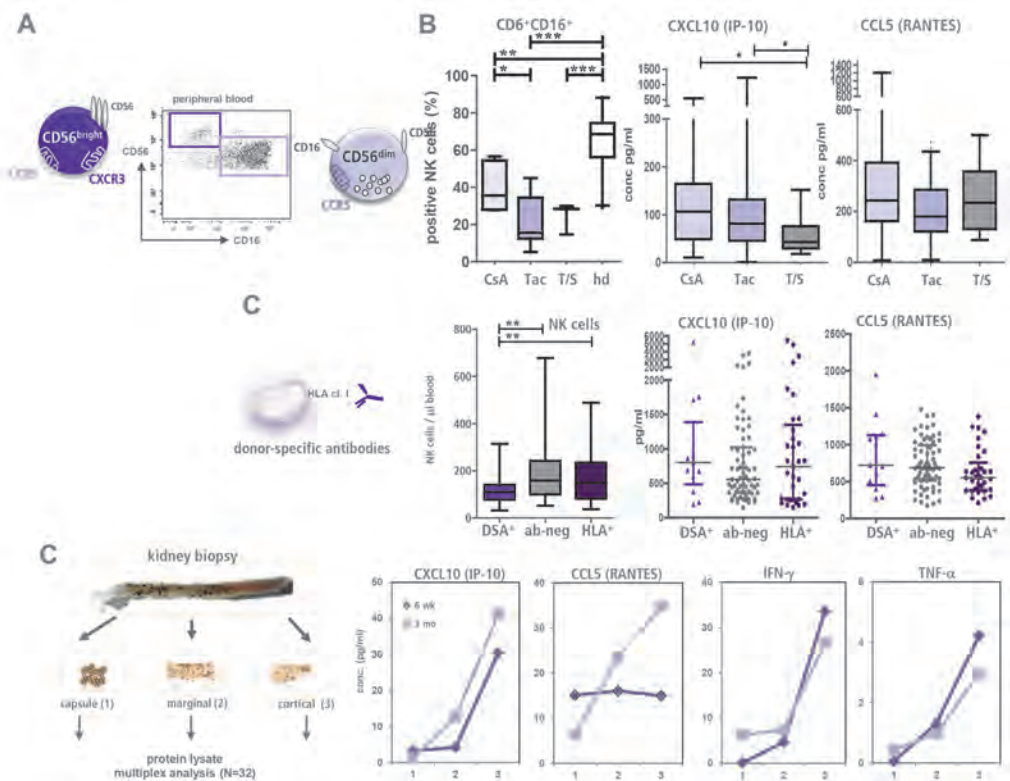


Abb. 2: Schematische Darstellung der beiden Haupt-NK-Zellpopulationen, die anhand der CD56 und CD16-Expression charakterisiert werden, und deren Chemokinrezeptorprofil (A). Im Vergleich zu gesunden Personen (n=21) weisen nierentransplantierte Patienten in Abhängigkeit von der Immunsuppression ein verändertes NK-Zellrepertoire auf, das durch die Verringerung der CD16 und CD6 Expression gekennzeichnet ist (B). Während die weder die Behandlung CsA noch von Tac Auswirkungen auf die Chemokinspiegel im Blut haben, werden diese durch Gabe des mTOR-Inhibitors Sirolimus erniedrigt. Die Anwesenheit Donor-spezifischer Antikörper (DSAs) korreliert mit einer erniedrigten NK-Zellzahl pro μ l Vollblut, ohne dabei die Chemokinspiegel zu verändern (C). Das Mikromilieu der Zytokine und Chemokine lässt sich für die verschiedenen Nierenregionen, kapsulär, kortikal, medullär, auf Proteinebene darstellen (D). Dabei verhält es sich erstaunlich stabil über die Zeit der beiden Protokollbiopsien zum Zeitpunkt 6 Wochen und 3 Monate nach Transplantation.

Neben diesen Untersuchungen im peripheren Blut haben wir auch das Mikromilieu in Nierenbiopsien transplanterter Patienten auf Proteinebene mittels Multiplextechnologie untersucht. Basierend auf dem strukturierten Aufbau der Niere in Kapsel, kortikale und medulläre Nierenregion wurden diese drei Regionen getrennt voneinander analysiert, um nachweisen zu können, dass die Multiplextechnologie für die Darstellung des Mikromilieus der Nierenregionen auf Proteinebene sensitiv genug ist (Abb. 2C). Der exemplarische Verlauf des Mikromilieus eines Patienten 6 Wochen vs. 3 Monate nach Nierentransplantation mit ruhendem, unauffälligen Transplantat und stabiler Nierenfunktion zeigt einerseits, dass sich das Mikromilieu in den drei Regionen tatsächlich deutlich unterscheiden lässt und einige Zytokin- bzw. Chemokingradienten von außen nach innen verlaufen. Darüber hinaus zeigt dieses Beispiel eindrucksvoll die Stabilität und Reproduzierbarkeit dieser Analyseverfahren, selbst im Verlauf eines Patienten über mehrere Wochen. Derzeit arbeiten wir an der Korrelation dieses Mikromilieus mit den parallel erhobenen pathologischen Befunden aus dem Institut für Pathologie (Prof. Dr. Kreipe), wobei wir einerseits erwarten, dass sich das Zytokin- und Chemokinmilieu von Biopsien mit unauffälligem Befund deutlich von Transplantatnieren mit T-Zell-vermittelter Abstoßung (TCMR), Antikörper-vermittelter Abstoßung (ABMR), bzw. borderline-Befunden unterscheidet.

Aus der Analyse verschiedener Leukozyten-Subpopulationen in Kombination mit > 80 Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren in Plasma bzw. Nierengewebe erwarten wir zum einen, die Parameter definieren zu können, die durch die Art der Immunsuppression verändert werden, wie dies am Beispiel der NK-Zellen bereits publiziert wurde. Zum anderen gehen wir davon aus, immunologische Muster definieren zu können, die mit dem klinischen Zustand, vor allem dem pathologischen Befund korrelieren, und damit zu einer klareren Definition z. B. der Biopsien mit „borderline“ Befund beitragen.

In unserem Projekt B8 des SFB738 „Optimization of conventional and innovative transplants“ konzentrieren wir uns speziell auf die Interaktion zwischen NK-Zellen und Gewebezellen, z. B. proximalen tubulären Nierenzellen oder Hepatozyten. Dabei richten wir ein spezielles Augenmerk auf die endogene Fähigkeit von Gewebezellen, eine angeborene, nicht durch Immunzellen induzierte, sondern intrinsisch vorhandene Inflammation als Reaktion auf „Gefahrensignale“ anzustoßen. Diese Art der „Dangersignale“-Erkennung ist im Bereich der Infektion bestens untersucht und die Pathogene, die meist über DAMP- bzw. Toll-like-Rezeptoren erkannt werden, sind bekannt und gut charakterisiert. Im Bereich der soliden Organtransplantation wird auf Grund der allogenen Situation zwischen Spender und Empfänger die immunologisch induzierte Inflammation meist in den Vordergrund der Untersuchungen gestellt, unter anderem auch, weil die Immunsuppressiva vorwiegend am Immunsystem angreifen. In diesem Projekt wollen wir die Gewebereaktion am Beispiel der Niere und Leber anhand von in-vitro-Modellen besser charakterisieren und den Einfluss der Immunsuppression auf das Gewebe definieren. Unsere aktuellen Ergebnisse zeigen, dass sich nicht nur mTOR-I, sondern auch CNI und Zellzyklushemmer wie MMF (Mykophenolat-Mofetil) in die Kinasekaskade des mTOR-Signalweges eingreifen (Abb 3A, B), was sich wiederum auf die Proliferation, Zellviabilität und Expression von Chemokinen und Wachstumsfaktoren auswirkt (Daten nicht gezeigt). Außerdem kann das Triggern bestimmter Liganden für NK-Rezeptoren, z. B. den CD6-Liganden CD166 (ALCAM), auf proximalen Nierentubuluszellen zur Induktion pro-inflammatorischer Mediatoren führen. Ziel dieser Untersuchungen ist es, die klassische immunologisch induzierte Inflammation von der durch das Gewebe in Eigenregie ausgelösten Inflammation anhand der Reaktionsmuster unterscheiden zu können und den Beitrag dieser Gewebekomponente zu Sensitivität und Resistenz gegenüber immunologisch getriebenen Abstoßungsreaktionen definieren zu können. Damit möchten wir langfristig erreichen, dass die Immunsuppression individuell für einen Patienten optimiert und ein Frühwarnsystem für Abstoßungskrisen entwickelt werden kann.

Immunologische Nebenwirkungen von Signalinhibitoren bei soliden Tumoren am Beispiel des Hepatozellulären Karzinoms (HCC)

In Analogie zu den immunsuppressiven Medikamenten aus der Substanzklasse der „small-molecules“ werden in der Onkologie zur Therapie solider Tumore ebenfalls „small-molecule“-Signalinhibitoren vorwiegend des MAP-Kinase und

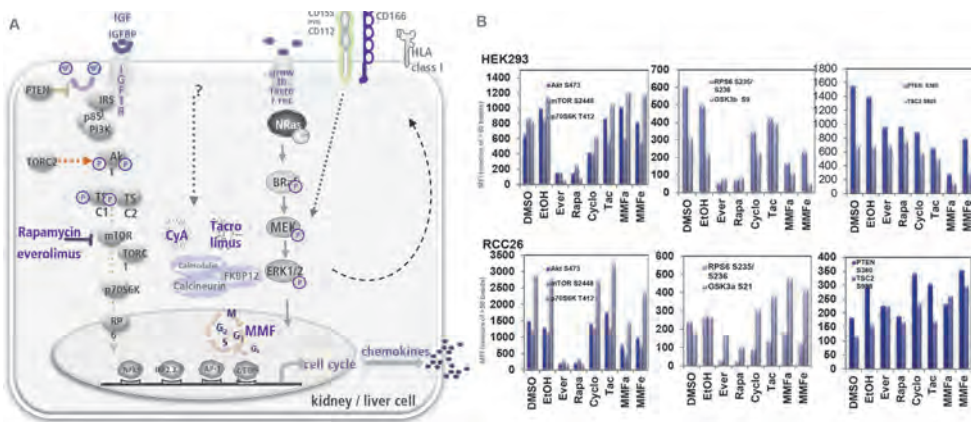


Abb. 3: Schematische Darstellung der Signalkaskaden einer Nieren- oder Leberzelle und die Blockade durch die klinisch eingesetzten Immunsuppressiva (A). (B) Einfluss der Immunsuppressiva CNI, mTOR-I und MMF auf die Phosphorylierung der Kinasen des mTOR-Signalweges mittels Phosphoplex-Analysen.

des mTOR-Signalweges eingesetzt. Klinisch sind diese Inhibitoren mit Ansprechraten von unter 20% partieller Antwort jedoch nur bei bisher nicht eindeutig definierbaren Subgruppen von Patienten wirksam. In Kontext des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), für dessen Behandlung als „small-molecule“-Therapie bislang nur der Multikinase-Inhibitor Sorafenib (Nexavar) zugelassen ist, haben wir uns u.a. mit Dosisabhängigkeit, Kinetik und Auswirkung auf immunologische Parameter wie Chemokinsekretion dieses Medikamentes im Vergleich zu anderen Inhibitoren des MAPK-Signalweges wie z.B. dem MEK-Inhibitor Selumetinib (AZD6244) beschäftigt. Für das Verständnis der Wirkungsweise von Sorafenib ist wichtig zu wissen, dass nach Bindung der Substanz an die Kinase BRAf zunächst eine Dimerisierung mit der Schwessterkinase CRAf induziert und dieser BRAf/CRAf-Komplex anschließend an der Signaltransduktion, also der Weitergabe des Phosphatrestes an MEK1/2, gehindert wird. In ausgedehnten Dosis-Kinetik-Studien *in vitro* an verschiedenen HCC-Zelllinien konnten wir zeigen, dass geringe Dosen (0.2-1µM) Sorafenib zwar die BRAf/CRAf-Dimerisierung vermitteln können, aber für eine Inhibition der Kinaseaktivität nicht ausreichend sind. Daraus resultiert anstatt der gewünschten Signalinhibition, eine Induktion der Signalweges, die im Phosphoplex an der deutlichen Steigerung der p-MEK1 MFI ablesbar ist (Abb. 4A). Bei höheren Dosen Sorafenib (5µM) kann die gewünschte Signalinhibition erreicht werden, was auf einen 2-phasige Wirkungsweise von Sorafenib hindeutet. Eine funktionelle Konsequenz daraus ist die signifikant erhöhte Sekretion von IL-8 (CXCL8) bei geringen Dosen durch die Verstärkung der MAPK-Signaltransduktion und die, ebenfalls mit den Phosphoplexdaten korrelierende, Inhibition der CXCL8 und CXCL10 (IP-10) Freisetzung bei höheren Sorafenib-Dosen. Dieser wichtige Befund der dosisabhängigen Veränderung des MAPK-Signalweges ist vor allem vor dem klinischen Hintergrund relevant, da es nicht möglich ist, die Sorafenib-Spiegel im Tumorgewebe direkt zu bestimmen. Der gewünschte tumorsuppressive Effekt kann unseren Befunden zufolge nur bei ausreichenden Sorafenib-Konzentrationen erzielt werden. Bei zu geringer Konzentration muss sogar der gegenteilige Effekt, nämlich eine Erhöhung des Signalweges und dadurch eine Steigerung des Tumorwachstums befürchtet werden. An frischem *ex vivo*-behandeltem HCC-Gewebe wird in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Prof. Dr. H. Bantel) nachweisen, dass eine Sorafenib-Behandlung mit 5 µM für 8 Stunden in einigen HCC-Geweben tatsächlich sowohl die ERK1/2-Phosphorylierung als auch die Freisetzung von CXCL8, CXCL10, VEGF etc. inhibieren kann (Abb. 4B). Diese Arbeiten bilden die Basis für die Auswahl von Biomarkerkandidaten für die Antwort auf Sorafenib-Behandlung bei HCC-Patienten, mit deren Hilfe es zukünftig möglich sein sollte, das klinische Ansprechen aus die Sorafenib- und andere „small-molecule“-Therapien früher und zuverlässiger vorherzusagen.

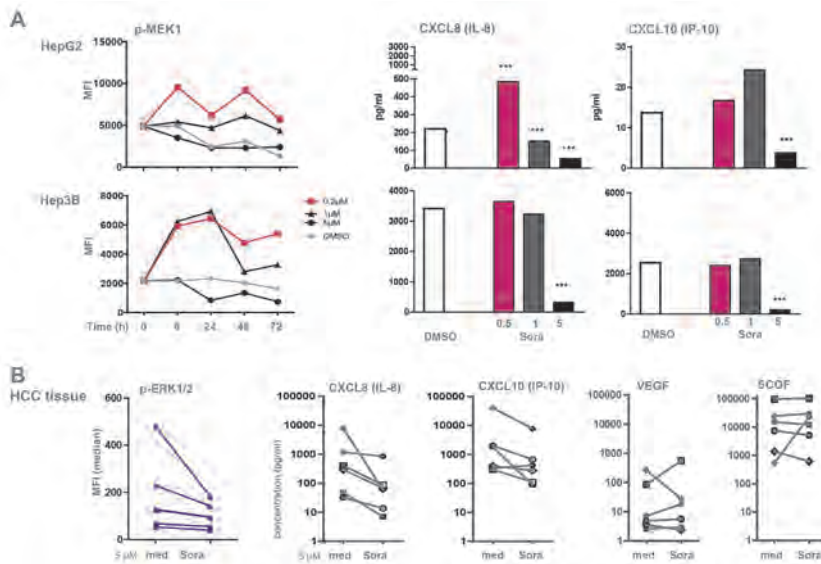


Abb. 4: Dosis- und zeitabhängige Effekte der Behandlung von HCC-Zelllinien (HepG2 und Hep3B) mit Sorafenib. Veränderung des MEK1-Phosphorylierungsstatus nach Behandlung (48h) mit Sorafenib in verschiedenen Konzentrationen und die daraus resultierenden Veränderungen der Sekretion der Chemokine CXCL8 und CXCL10. (B) Effekte der ex-vivo-Behandlung (8h) von frischem HCC-Gewebe mit Sorafenib, nachgewiesen an der ERK1/2-Phosphorylierung sowie der Sekretion von CXCL8, CXCL10, VEGF und SCGF.

Diese Projekte werden im SFB738 „Optimization of conventional and innovative transplants“ Projekt B8, Transregio-SFB TRR77 Projekt A3 und im IFB-Tx (BMBF, Förderkennzeichen BMBF 01E01302) gefördert und basieren auf Kooperation mit der Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. H. Haller), der Abteilung für Abdominal- und Transplantationschirurgie (Prof. Dr. J. Klempnauer) sowie der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Prof. Dr. M.P. Manns).

■ Projektleitung: Falk, Christine S., (Prof. Dr.), Neudörfel, Christine (Dr.); Kooperationspartner: Bantel, Heike (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie Haller, Herman (Prof. Dr.), Nephrologie und Hypertensiologie Melk, Anette (Prof. Dr.), Pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen Lehner, Frank (PD Dr.), Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: SFB738 „Optimization of conventional and innovative transplants“ Projekt B8, Transregio-SFB TRR77 Projekt A3 und im IFB-Tx (BMBF, Förderkennzeichen BMBF 01E01302

Weitere Forschungsprojekte

The role of the activating receptors CD6 and DNAM-1 for human NK cell function in solid organ transplantation

■ Projektleitung: Falk, Christine, (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich SFB738, Melk, A. (Prof. Dr.), Päd. Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Galla, M. (Dr.), Schambach, A. (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie; Förderung: DFG SFB738 Optimization of Conventional and Innovative Transplants, Projekt B8

The role of natural killer cells for the transition from hepatitis to hepatocellular carcinoma

■ Projektleitung: Falk, Christine, (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich TRR77, Bantel, H. (Prof. Dr.), Vogel, A. (Prof. Dr.), Gastroenterologie; Förderung: Transregio-Sonderforschungsbereich TRR77 "Liver

Immunity and vaccination in the immunocompromized host

■ Projektleitung: Falk, Christine, (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: DZIF Partner, Hammerschmidt, W. (Prof. Dr.) HMGU München, Sutter, Gerd (Prof. Dr.), TU München, Delecluse, H-J. (Prof. Dr.), DZfZ; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) BMBF Projekt 8.3.1. TTU-IICH

Originalpublikationen

Cording S, Wahl B, Kulkarni D, Chopra H, Pezoldt J, Buettner M, Dummer A, Hadis U, Heimesaat M, Bereswill S, Falk C, Bode U, Hamann A, Fleissner D, Huehn J, Pabst O. The intestinal micro-environment imprints stromal cells to promote efficient Treg induction in gut-draining lymph nodes. *Mucosal Immunol* 2014;7(2):359-368

Dietrich S, Okun JG, Schmidt K, Falk CS, Wagner AH, Karamustafa S, Radujkovic A, Hegenbart U, Ho AD, Dreger P, Luft T. High pre-transplant serum nitrate levels predict risk of acute steroid-refractory graft-versus-host disease in the absence of statins. *Haematologica* 2014;99(3):541-547

Hardtke-Wolenski M, Fischer K, Noyan F, Schlue J, Falk CS, Stahlhut M, Woller N, Kuehnel F, Taubert R, Manns MP, Jaeckel E. Genetic predisposition and environmental danger signals initiate chronic autoimmune hepatitis driven by CD4(+) T cells. *Hepatology* 2013;58(2):718-728

Kahlert C, Pecqueux M, Halama N, Dienemann H, Muley T, Pfanschmidt J, Lasitschka F, Klupp F, Schmidt T, Rahbari N, Reissfelder C, Kunz C, Benner A, Falk C, Weitz J, Koch M. Tumour-site-dependent expression profile of angiogenic factors in tumour-associated stroma of primary colorectal cancer and metastases. *Br J Cancer* 2014;110(2):441-449

Neudoerfl C, Mueller BJ, Blume C, Daemen K, Stevanovic-Meyer M, Keil J, Lehner F, Haller H, Falk CS. The Peripheral NK Cell Repertoire after Kidney Transplantation is Modulated by Different Immunosuppressive Drugs. *Front Immunol* 2013;4:46

Susnik N, Sörensen-Zender I, Rong S, von Vietinghoff S, Lu X, Rubera I, Tauc M, Falk CS, Alexander WS, Melk A, Haller H, Schmitt R. Ablation of proximal tubular suppressor of cytokine signaling

3 enhances tubular cell cycling and modifies macrophage phenotype during acute kidney injury. *Kidney Int* 2014;DOI: 10.1038/ki.2013.525

von Bauer R, Oikonomou D, Sulaj A, Mohammed S, Hotz-Wagenblatt A, Gröne HJ, Arnold B, Falk C, Luethje D, Erhardt A, Stern DM, Bierhaus A, Nawroth PP. CD166/ALCAM mediates proinflammatory effects of S100B in delayed type hypersensitivity. *J Immunol* 2013;191(1):369-377

Weyd H, Abeler-Dörner L, Linke B, Mahr A, Jahndel V, Pfrang S, Schnölzer M, Falk CS, Krammer PH. Annexin A1 on the surface of early apoptotic cells suppresses CD8+ T cell immunity. *PLoS One* 2013;8(4):e62449

Windheim M, Southcombe JH, Kremmer E, Chaplin L, Urlaub D, Falk CS, Claus M, Mihm J, Braithwaite M, Dennehy K, Renz H, Sester M, Watzl C, Burgert HG. A unique secreted adenovirus E3 protein binds to the leukocyte common antigen CD45 and modulates leukocyte functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(50):E4884-93

Abstracts

2013 wurden 11 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Falk, Christine, S. (Prof. Dr.): Beirat der Dt. Gesellschaft für Immunologie (DGfI); 9. Spring School for Immunology, Organisationskomitee; Jurymitglied für den Erwin-Schrödinger-Preis des Stifterverbandes der Deutschen Wissenschaft.

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 (bis 02/2013),
Präsident der MHH (ab 03/2013)
- **Prof. Dr. Ulrich Martin,**
LEBAO Leibniz Forschungslaboratorium für Biotechnologie und
künstliche Organe & Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie
- **Kontakt:** **Dr.-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

REBIRTH (Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie) ist ein durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2006 im Rahmen der Exzellenzinitiative geförderter Exzellenzcluster. Sprecher ist Professor Dr. Axel Haverich, ärztlicher Direktor der Klinik für HTTG der MHH.

Ziel des Exzellenzclusters ist es, durch interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen in REBIRTH integrierten Wissenschaftsgebiete eine international renommierte Institution für regenerative Medizin zu etablieren. Die REBIRTH-Wissenschaftler entwickeln innovative therapeutische Strategien für die Organsysteme Herz, Lunge, Leber und Blut. Basierend auf dem Erkenntnisgewinn im Bereich der Grundlagenforschung in REBIRTH konzentriert sich das Engagement der Forscher in der zweiten Förderperiode (2012-2017) auf die Überführung in die klinische Anwendung, die in einigen Projekten bereits weit fortgeschritten ist. Der Cluster verbindet exzellente Ausbildung mit innovativer Wissenschaft sowie experimenteller und klinischer Medizin. Schwerpunkt sind Ansätze für regenerative Therapien, die auf neuartigen Zellquellen beruhen. Die medizinische Expertise wird ergänzt durch Ingenieurkunst, Chemie, Biophotonik, Nanotechnologie, Imaging sowie ethische Aspekte.

Am 1. November 2012 startete REBIRTH mit einigen strukturellen Veränderungen in die zweite Förderperiode der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder, in welcher REBIRTH für weitere fünf Jahre mit knapp 32 Millionen Euro gefördert wird.

Seit 2008 verfügt REBIRTH über ein eigenes Gebäude, das Hans Borst-Zentrum für Herz- und Stammzellforschung, dessen Bau von der Braukmann-Wittenberg-Stiftung finanziert wurde. In dem Gebäude forschen 120 Wissenschaftler auf rund 3.300 qm.

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 des Friedrich-Loeffler-Institutes (FLI) Mariensee, das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig und das Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin Münster.

Forschungsschwerpunkte:

- Zelltherapien und Stammzellen (z. B. iPS: induzierte pluripotente Stammzellen)
- Zell-Reprogrammierung, -Differenzierung und -Proliferation
- Entwicklungsbiologie
- Molekulare Toxikologie und Genetik
- Tissue Engineering
- (Bio-)Materialien & Polymere
- Nanotechnologie, Lasereinsatz und Biophotonik
- Biothermodynamik & Cryobiologie
- Bildgebende Verfahren (Imaging)
- Biokompatibilität
- GLP-Verfahren „Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“
- Ethisches, rechtliches und regulatorisches Umfeld
- Klinische Studien

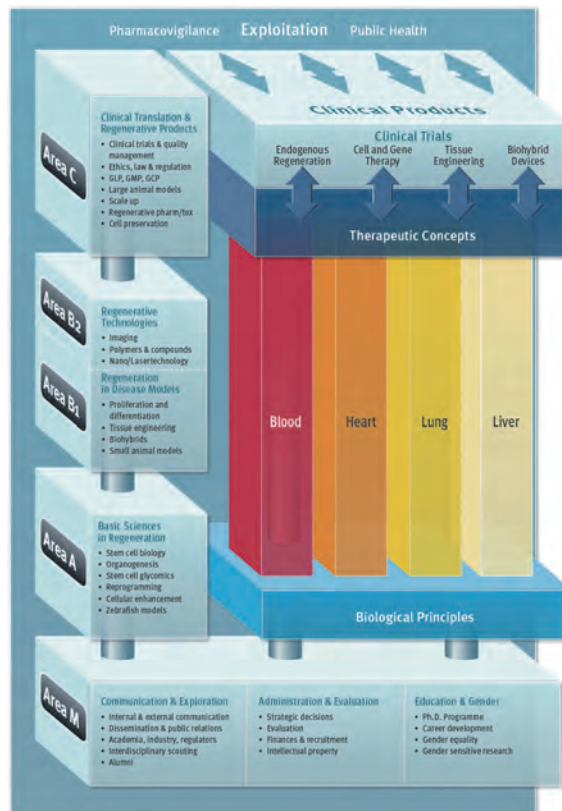


Abb. 1: Strukturdiagramm REBIRTH

Area A: Grundlagenforschung der Regeneration

Die Arbeitsgruppen dieser Area erforschen die Grundlagen der regenerativen Wissenschaften. Die Aktivitäten in Area A werden durch mehrere kooperative Forschungsabteilungen geleitet, die sich auf Stammzellbiologie und Regeneration sowie Organogenese konzentrieren. Ziel der wissenschaftlichen Arbeit ist es, tiefere Einblicke in die grundlegenden Mechanismen der genetischen und epigenetischen Reprogrammierung zu erhalten.

- Area Manager: Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Molecular Biology; Cantz, T. (PD Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Working/Research Groups:

Research Group „Translational Hepatology and Stem Cell Biology“

- Schöler, H. (Prof. Dr. rer. nat.), Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Cantz, T. (PD Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „IPSCs for Disease Modelling, Drug Screening and Cell Therapy“

- Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Bode, J. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology; Cantz, T. (PD Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „IPSC based Haematopoietic Regeneration“

- Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Moritz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology

Research Group „Stem Cell Glycomics and Proteomics“

- Gerardy-Schahn, R. (Prof. Dr. rer. nat.), Büttner, F. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Cellular Chemistry and Neuroanatomy

Research Group „Differentiation, Subgroup Clinical Biochemistry“(bis 10/2013)

- Lenzen, S. (Prof. Dr. med.), Naujok, O. (Dr. rer. nat.), Department of Clinical Biochemistry

Research Group „Notch Signalling and Ciliogenesis“

- Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

Research Group „Transcriptional Control of Organogenesis“

- Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Kispert, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

Research Group „Regenerative Immunology“

- Förster, R. (Prof. Dr. med. vet.), Krueger, A. (PD Dr. rer. nat.), Institute of Immunology

Research Group „Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics“

- Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Seyfried S. (Prof. Dr. rer. nat.) (seit 8/2013), Institute for Molecular Biology

Area B

Die Area B ist in Area B1 und Area B2 aufgeteilt, um diese thematischen Bereiche zu stärken. Die Arbeitsschwerpunkte von Area B1 und B2 konzentrieren sich auf die Zelltherapie und das Tissue Engineering (Gewebezucht), um dysfunktionelle Organe und Gewebe zu ersetzen. So sollen regenerative Therapien schneller in die Klinik überführt werden.

Area B1: Regeneration in Krankheitsmodellen

In Area B1 wird insbesondere der biomedizinische Ansatz der Zelltherapie und des Tissue Engineerings intensiver weiterverfolgt.

■ Area Manager: Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology; Gruh, I. (Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Working/Research Groups:

Research Group „Molecular Mechanisms of Endogenous Liver Regeneration“

■ Manns, M. (Prof. Dr. med.), Vogel, A. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „Hepatobiliary Regeneration (tbd/interim project)“

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Cantz, T. (PD Dr. med.), Vogel, A. (Prof. Dr. med.), Sharma A. (PhD), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „miRNA in Liver Regeneration“

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Sharma A. (PhD), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „Hepatic Cell Therapy - Patient Liver Stem Cells“

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Bock, M. (Dr. rer. nat.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „Hepatic Cell Transplantation and Genetic Manipulation“

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Ott, M. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „Biohybrid Lung“

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Korrossis, S. (PhD), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Research Group „Lung Regeneration and Repair“

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Research Group „Senescence in Vascular Regeneration“

■ Melk, A. (Prof. Dr. med.), Clinic for Paediatric Nephrology, Hepatology and Metabolic Disorders

Research Group „Rational Cell Engineering“

■ Hauser, H. (Dr. rer. nat.), Wirth, D. (Dr. rer. nat.) Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Research Group „Secreted Factors and Non-Cell-Based Strategies for Cardiac Regeneration“

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Wollert, K. C. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „Endogenous Regeneration Mechanisms of the Heart“

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Hilfiker-Kleiner, D. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „Myocardial Cellular Crosstalk and Gene Therapy“

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Heineke, J. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „Vascular Remodelling and Regeneration“

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Sedding, D. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „miRNA in Myocardial Regeneration“

■ Thum, T. (Prof. Dr. Dr. med.), Institute of Molecular and Translational Therapeutic Strategies

Research Group „Tissue Engineered Valves“

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Hilfiker, A. (Dr. phil.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Research Group „Myocardial Tissue Engineering“

■ Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Gruh, I. (Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LBAO

Research Group „Large Animal Models for Myocardial Repair“

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Cebotari, S. (Dr. med.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Research Group „Regenerative Agents“

■ Haller, H. (Prof. Dr. med.), Limbourg, F. (Prof. Dr. med.), Clinic for Nephrology

Research Group „Enhanced and Synthetic Cells for Regeneration“

■ Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Moritz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology

Research Group „Regenerative Gene Therapy“

■ Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Department of Experimental Hematology

Research Group „Tolerogenic Cell Therapy“

■ Blasczyk, R. (Prof. Dr. med.), Figueiredo, C. (Dr. rer. nat.), Department of Transfusion Medicine

Research Group „Regenerative Immune Therapies Applied“

■ Ganser, A. (Prof. Dr. med.), Striepecke, R. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Hematology, Oncology and Hemostaseology

Research Group „Engineered Antigen-presenting Cells and Artificial Lymph Nodes“

■ Schmidt, R.E. (Prof. Dr. med.), Behrens, G. (Prof. Dr. med.), Department of Clinical Immunology

Research Group „New Regulatory Mechanisms of Myelopoiesis“

■ Skokowa, J. (Prof. Dr. med.), Welte, K. (Prof. Dr. med.), Institute for Molecular Hematopoiesis

Research Group „Molecular Control of Granulocytic Differentiation“

■ Ganser, A. (Prof. Dr. med.), Eder, M. (Prof. Dr. med.), Scherr, M. (Prof. Dr. med.), Department of Hematology, Oncology and Hemostaseology

Area B2: Regenerative Technologien

In Area B2 werden weiterhin neue Materialien, Produktionstechnologien und bioanalytische Methoden für die Zelltherapie und das Tissue Engineering entwickelt und erprobt.

■ Area Manager: Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Technical Chemistry; Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Institute for Functional and Applied Anatomy

Working/Research Groups:**Research Group „Functionalized Polymers and Regenerative Agents“**

■ Kirschning, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic Chemistry; Dräger, G. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic, Technical and Inorganic Chemistry

Research Group „Nanoengineering“

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V.

Research Group „Nanoparticles“

- Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Sajti, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

Research Group „Nanosurfaces“

- Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

Research Group „Biological Laser Printing“

- Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Koch, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

Research Group „Laser Manipulation and Cellular Engineering“

- Ertmer, W. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute for Quantum Optics; Meyer, H. (Dr.-Ing.), Ripken, T. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Biomedical Optics

Research Group „Automated and Quantitative Microscopy of Intracellular Trafficking“

- Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.), Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Virology

Research Group „Quantitative Microscopy in Regeneration“

- Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Mühlfeld, C. (Prof. Dr. med.), Institute for Functional and Applied Anatomy

Research Group „Radionuclide Molecular Imaging“

- Bengel, F. M. (Prof. Dr. med.), Department of Nuclear Medicine

Research Group „Small Animal MRI“

- Bleich, A. (Prof. Dr. med. vet.), Meier, M. (Dr. rer. nat.), Institute of Laboratory Animal Science

Research Group „Functional and Molecular MRI“

- Wacker, F. (Prof. Dr. med.), Hartung, D. (PD Dr. med.), Institute for Radiology

Research Group „Computational Image Analysis“

- Rosenhahn, B. (Prof. Dr.-Ing.), Leibniz University Hannover, Institute for Information Processing

Research Group „Functional molecular microscopy“

- Ponimaskin, E. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Neurophysiology

Area C: Klinische Translation und Regenerative Produkte

Area C liefert weiterhin wichtige technologische Plattformen für die Forschungsbereiche A und B zur Überführung der Ergebnisse in die klinische Anwendung und zur Kontrolle der biologischen Sicherheit. Um eine sichere Umsetzung und zügige Verwertung neuer Therapien erreichen zu können, wird die Area C erweitert: Dabei wird die aktive Beteiligung der Wissenschaftler an der Definition von Sicherheits- und Wirksamkeitsrichtlinien unter Beachtung ethischer, klinischer und rechtlicher Maßstäbe von grundlegender Bedeutung sein.

- 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; Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee

Working/Research Groups:**Research Group „Large Animal Models“**

- Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee; Manns, M. (Prof. Dr. med.), Ott, M. (Prof. Dr. med.), Cantz, T. (PD Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology

and Endocrinology; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Brenner, B. (Prof. Dr. med.), Kraft, T. (Prof. Dr. med.), Institute for Molecular- and Cellphysiology

Research Group „Pathology of Humanized Animal Models - Human Pathology“

■ Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Büsche, G. (PD Dr. med.), Institute of Pathology

Research Group „Histopathology of Animal Models and Teratoma - Veterinary Pathology“

■ Bleich, A. (Prof. Dr. med. vet.), Glage, S. (Dr. med. vet.), Institute of Laboratory Animal Science

Research Group „Preclinical Safety and Toxicology“

■ Dassenbrock, C. (Prof. Dr. med. vet.), Halter, R. (Dr.), Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Toxicology and Environmental Hygiene

Research Group „Cytogenetic Profiling“

■ Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Göhring, G. (PD Dr. med.), Institute of Cell and Molecular Pathology

Research Group „Genomic Profiling“

■ Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Steinemann, D. (PD Dr. rer. nat.), Institute of Cell and Molecular Pathology

Research Group „Production and Purification of Recombinant Proteins“

■ Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Rinas, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Technical Chemistry (TCI)

Research Group „Mass Production of Pluripotent Stem Cells and Derivatives“

■ Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, R. (Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

Research Group „Biostabilization of Tissues and Macromolecular Assemblies“

■ Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), Wolkers, W. (Prof. Dr. Ir.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Research Group „Cell Protection Technology“

■ Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), Hofmann, N. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Service Unit „Biocompatibility“

■ Loos, A. (Dr. rer. nat.), BioMedimplant

Research Group „Clinical Trial Management“

■ von der Leyen, H. (Prof. Dr. med.), Hannover Clinical Trial Center (HCTC) GmbH

Research Group „Ethical and Legal Dimensions“

■ Hoppe, N. (Prof. Dr. iur., LLB.), Hübner, D. (Prof. Dr. phil.), Leibniz University Hannover, Institute of Philosophy, Centre for Ethics and Law in the Life Sciences; Strech, D. (Prof. Dr. med., Dr. phil.); Institute for History, Ethics and Philosophy of Medicine, Centre for Ethics and Law in the Life Sciences

Area M: Management, Ausbildung, Personalentwicklung und Gleichstellung

Das Team der Managementplattform ist u. a. für die Ausbildungsprogramme, Personalentwicklung, Finanzen, Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit zuständig.

Die Koordination des Exzellenzclusters REBIRTH mit 60 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.

Die Entwicklung der Human Resources ist bedeutend für den Langzeiterfolg des Exzellenzclusters REBIRTH. Bisher konnten rund 140 neue und aus REBIRTH-Mitteln vergütete Arbeitsplätze geschaffen werden, weitere 110 Forscher erhalten eine Finanzierung aus anderen Mitteln. Insgesamt sind über 250 Personen in REBIRTH-Arbeitsgruppen involviert.

Zudem ist die Entwicklung nachhaltiger Ausbildungsprogramme ein wichtiger Bestandteil des REBIRTH-Konzepts. Im Dezember 2013 waren im Rahmen des PhD-Programms Regenerative Sciences insgesamt 74 Studenten eingeschrieben. Davon erhalten 15 Studenten ein REBIRTH-Stipendium, die übrigen 59 werden über die betreuende AG finanziert. Es sind 34 internationale Studenten aus 19 Nationen (Ägypten, China (PRC), Griechenland, Indien, Indonesien, Iran, Italien, Jordanien, Kolumbien, Malaysia, Mexico, Österreich, Polen, Russland, Taiwan, Türkei, Ukraine, Ungarn, Weißrussland) in das PhD-Programm integriert. Der 7. Jahrgang des PhD-Programms startete am 1. Oktober 2013 mit 18 neuen Studenten. Zudem haben in diesem Jahr 15 Doktoranden erfolgreich das Programm abgeschlossen, davon acht im Januar und sieben im Juni. Damit stieg die Zahl der Absolventen auf 37.

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.

Als Pilot-Projekte in Area M wurden zudem „REBIRTH active men“ (2011) und „REBIRTH active women“ (2013) aufgelegt, bei denen bisher sportlich weniger aktive MitarbeiterInnen der MHH über mehrere Monate freiwillig ein Trainingsprogramm durchlaufen und die Folgewirkungen auf (zell-)biologische und Vital-Parameter sowie Arbeitsfähigkeitsindex und Wohlbefinden gemessen wurden/werden. (Projektdurchführende Partner: Prof. Tegtbur (Projektleiter), Herr Eigendorff (Sportmedizin), Prof. Bauersachs, Prof. Hilfiker-Kleiner, Dr. Röntgen (Kardiologie/Angiologie), Prof. Melk (Päd. Nierenerkrankungen), Prof. Stiesch, Prof. Eberhardt (beide Abtlg. Zahnärztliche Prothetik), Dr. Bara, Prof. Haverich, Dr. Hilfiker (HTTG), Dr. Fabian (REBIRTH Business Management), Herr Born (Personalmanagement), Dr. Schippert (Gynäkologie).

■ Area Manager: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Baum, C. (Prof. Dr. med.), Experimentelle Hämatologie, Schmidt, R.E. (Prof. Dr. med.), Department of Clinical Immunology; Fabian, T. (Dr.-Ing.), REBIRTH-Management

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.

Publikationen

Informationen finden Sie in den Berichten der jeweiligen Institute/Kliniken/Abteilungen oder auf unserer Internetseite www.rebirth-hannover.de.

Exzellenzcluster „Hearing4All“ Der Exzellenzcluster im Auditory Valley

- **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. Birger Kollmeier
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Prof. h.c. Dr. Thomas Lenarz
- **Kontakt:** Dr. Katherina Goris
Tel.: 0511/532-3809 • E-Mail: gst@hearing4all.de • www.hearing4all.eu/DE/

Forschungsprofil

Als gemeinsames Projekt der Standorte Hannover und Oldenburg kombiniert der Exzellenzcluster „Hearing4all“ Grundlagen- und angewandte Forschung und strebt Errungenschaften in der Hörforschung und Hörrehabilitation an. Bei der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder konnte er sich mit diesem Konzept durchsetzen und wird seit 2012 mit 28 Mio. Euro über fünf Jahre gefördert.

Das Ziel des Exzellenzclusters "Hearing4all" ist buchstäblich das »Hören für alle«. Durch eine Verbesserung der individuellen Hördiagnostik und der entsprechend angepassten Versorgung mit persönlichen Hörhilfen wollen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Kommunikation für die Betroffenen entscheidend verbessern - sei es bei der Arbeit, im Straßenverkehr oder zu Hause. Dazu werden neuartige Diagnosemethoden und innovative Konzepte für Hörgeräte und Hörimplantate ebenso entwickelt wie assistive Technologie für jedermann - also das "Hörgerät" im Smartphone, Fernseher oder Autoradio.

Die Leitung des Clusters liegt beim Sprecher Professor Dr. Dr. Birger Kollmeier (Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg). Sein Stellvertreter ist Professor Professor h.c. Dr. Thomas Lenarz (Medizinische Hochschule Hannover). Zusammen mit der Leibniz-Universität Hannover als Partner für Ingenieurwissenschaften und Technologie-Entwicklung und weiteren führenden Forschungsinstitutionen und Firmen ist im Nordwesten Deutschlands eine weltweit einzigartige Forschungslandschaft rund um das Thema Hören entstanden – das „Auditory Valley“. In diesem Netzwerk zwischen öffentlichen und privaten Partnern wird die komplette Wertschöpfungskette von Grundlagen- und klinischer Forschung bis hin zur Entwicklung von Medizinprodukten im Bereich Hörsysteme und Audioteknologie abgedeckt.

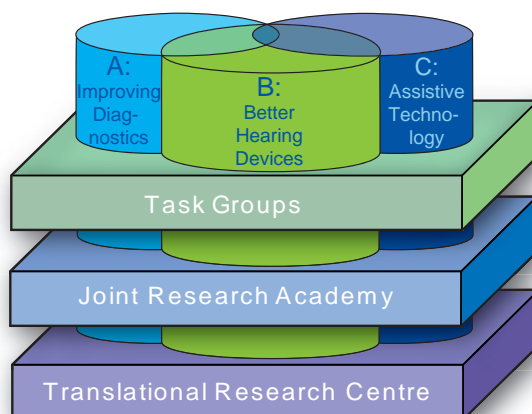


Abb. 1: Strukturdiagramm H4A

Forschungsfeld A: Bessere Diagnose für bessere individuelle Behandlung

Mit modernen Methoden technischer Hörunterstützung kann Menschen mit nahezu allen Arten von Schwerhörigkeit heute bereits wirkungsvoll geholfen werden. Allerdings erlauben die heutigen diagnostischen Methoden in vielen Fällen nicht, Ursache und Mechanismen der individuellen Hörstörungen exakt zu ermitteln. Somit sind häufig Aussagen zur Prognose des Rehabilitationserfolges mit Hörgeräten und Hörimplantaten, Aussagen zum weiteren Verlauf der Schwerhörigkeit sowie entwicklungspezifische Therapieformen nicht möglich.

Der Exzellenzcluster Hearing4all setzt genau dort an, um die aufgezeigten Lücken in Diagnostik und Therapie zu schließen. Durch Verknüpfung von Grundlagenforschung auf biologischer und psychologischer Seite mit der Entwicklung geeigneter technischer Tools und der audiologischen Forschung auf der klinischen Seite, können die Problemstellungen auf verschiedenen Ebenen angegangen werden.

Tiermodelle liefern Aufschluss über die verschiedenen Formen von Schwerhörigkeit zugrunde liegenden Funktionsstörungen und erlauben die Interpretation der beim Menschen erhobenen Befunde. Durch invasive Diagnostik des Innenohres mit biochemischer Analyse der Flüssigkeiten und probeweiser elektrischer und mechanischer Stimulation kann sehr genau die Ursache der Schwerhörigkeit im Einzelfall ermittelt werden. Kognitive Faktoren sind entscheidend für die auditive Rehabilitationsstrategie. Die verschiedenen diagnostischen Parameter fließen in ein Vorhersagemodell ein, das Aussagen zur am besten geeigneten Therapie, dem zu erzielenden Hörerfolg und der Prognose erlaubt. Durch die Entwicklungen multimodaler Hörimplantate für die mechanische, elektrische und optische Stimulation, kann die individuell optimierte Stimulation des peripheren Hörsystems erzielt werden. Die intracochleären Aktuatoren werden dabei auch als Sensoren für die abschnittsweise Funktionsdiagnostik des Innenohres, als sogenanntes theranostische Implantate verwendet.

■ Research Area Leader: Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.); Deputy Leader: Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.)

Task Group 1: Diagnose

■ Task Group Leader: Klump, Georg (Prof. Dr.); Deputy Leader: Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.)

■ Projekt A1.1 "Understanding and diagnosing age related changes of inhibition in the auditory cortex" Hildebrandt, Jannis (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Neurobiologie des Hörens

■ Projekt A1.2 "Coding strategies in the impaired auditory system" Verhulst, Sarah (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

■ Projekt A1.3 "Comparison of low- and high-frequency ITD coding in mammals and birds" Kretzberg, Jutta (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Forschungszentrum Neurosensorik

■ Projekt A1.4 "Behavioural and electrophysiological investigation of the auditory brainstem in rodents" Klump, Georg (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Forschungszentrum Neurosensorik

■ Projekt A1.6 "Role of activity for development of the auditory brainstem" Nothwang, Hans Gerd (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Forschungszentrum Neurosensorik; Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

■ Projekt A1.7 „Multilingual Speech-in-Noise Audiometry (MultiSIN)" Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

■ Projekt A1.8 "Improved inner ear diagnostics – non-invasive spectroscopy and invasive perilymph analysis" Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik; Morgner, Uwe (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Quantenoptik

- Projekt A1.9 "Theragnostic inner ear probe" Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.) Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A1.10 "Intra-operative monitoring methods for optimization and fitting of middle ear implants" Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A1.11 "Functional characterisation of the central hearing system by emission tomography" Berding, Georg (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nuklearmedizin

Task Group 2: Audioneurotechnologie und Theragnose

- Task Group Leader: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Deputy Leader: Debener, Stefan (Prof. Dr.)
- Projekt A2.1 "Electromechanical Stimulation of the cochlea (EMS)" Majdani, Omid (PD Dr.), Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.2 "Behavioural and electrophysiological investigations on electrical/optogenetic stimulation in the auditory midbrain" Kurt, Simone (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Verbundinstitut für AudioNeurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA)
- Projekt A2.3 "Cortical evoked potentials in individuals with central auditory implants" Sandmann, Pascale (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.4 "Improvement of electrode-nerve interaction" Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Doll, Theodor (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.5 "Development of carbon nanotubes-based CI electrodes for higher electrode contact numbers as well as decreased stiffness of electrode carriers" Doll, Theodor (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Anorganische Chemie, Rissing, Lutz (Prof. Dr.), Institut für Mikroproduktionstechnik
- Projekt A2.6 "Development of a biohybrid electrode with regenerative potential and for a local drug delivery in the inner ear" Warnecke, Athanasia (PD Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.7 "Development of a robust sensor system for the measurement of the inner ear pressure; Selection of a piezo-electric actuator concept for the stimulation of the cochlea" Rissing, Lutz (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mikroproduktionstechnik; Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.8 "Optoacoustic, optical stimulation : Excitation pattern in inferior colliculus and interaction with electrical stimulation" Kral, Andrej (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Verbundinstitut für AudioNeurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA); Ertmer, Wolfgang (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Laboratorium für Nano- und Quantenengineering
- Projekt A2.9 „Improved biointegration of electrode surfaces“ Behrens, Peter (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Anorganische Chemie
- Projekt A2.10 "Analysis of the Integrative Properties of Auditory Cortex Activation in Normal Hearing and Deaf Animals. A Correlation and Coherence analysis of local field potential and multiunit data" Kral, Andrej (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Verbundinstitut für AudioNeurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA); Blume, Holger (Prof. Dr.), Payá-Vayá, Guillermo (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mikroelektronische Systeme

Task Group 3: Funktionelle Charakterisierung des Individuums

- Task Group Leader: Thiel, Christiane (Prof. Dr.); Deputy Leader: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.)
- Projekt A3.1 "Cortical plasticity after sensory deprivation and cochlear implantation" Sandmann, Pascale (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik; Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie
- Projekt A3.2 "Using linguistic complexity for assessing individual auditory processing abilities (AuLin)" Brand, Thomas (Dr.), Birger, Kollmeier (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Ruigendijk, Esther (Prof. Dr.), Niederländische Philologie
- Projekt A3.3 "Cross-modal distraction in hearing-impaired subjects" Thiel, Christiane (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Biologische Psychologie
- Projekt A3.4 "Resting State Analyses" Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie
- Projekt A3.5 "Neurophysiological CI evaluation and cognitive influences on CI performance measured by novelty detection" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Finke, Mareike (Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt A3.6 "Application of an fNIRS-based evaluation of the activity in the auditory cortex after cochlear implantation in infants" Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

Forschungsfeld B: Bessere Hörhilfen

Mit der in Forschungsfeld A entwickelten quantitativen Analyse des geschädigten Gehörs erarbeitet Forschungsfeld B die Konsequenzen bezüglich der Signalverarbeitung im auditorischen System sowie theoriegetriebene Lösungen, die die entscheidenden Probleme der geschädigten Signalverarbeitung beheben. Dies geschieht auf verschiedenen Ebenen: „Upgrades“ vorhandener Verarbeitungsschemata durch Implementierung neu entwickelter Modelle, verbesserte Anpassung der vorhandenen Algorithmen aufgrund verbesserter individueller Charakterisierung des Patienten sowie Entwicklung neuer Hardware, die die hochkomplexen Algorithmen in Echtzeit und mit minimaler elektrischer Leistung umsetzen kann.

Konkrete Ziele der beiden beteiligten Task Groups sind einerseits innovative Signalverarbeitung, die den Informationsverlust des geschädigten Gehörs ausgleicht, und andererseits die individualisierte, personalisierte Anpassung der Parameter der Hörhilfe.

- Research Area Leader: Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.); Deputy Leader: Ertmer, Wolfgang (Prof. Dr.)

Task Group 4: Algorithmen für Hörhilfen

- Task Group Leader: Hohmann, Volker (Prof. Dr.); Deputy Leader: Büchner, Andreas (Prof. Dr.)
- Projekt B 4.12 „CI user model release“ Jürgens, Tim (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.1 "Model-based evaluation of hybrid stimulation" Jürgens, Tim (Prof. Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.2 "Speech enhancement based on Auditory Scene Analysis (ASA) and periodicity" Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

- Projekt B4.3 "Loudness compensation based on masking models" Appell, Jens (Dr.), Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“; Ewert, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.4 "Single-Channel Noise Reduction with phase processing" Gerkmann, Timo (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.5 "Early reflection and reverb simulation" van de Par, Steven (Prof. Dr.), Ewert, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.6 "Evaluation of binaural hearing aid algorithms" Ernst, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.7 "Binaural hearing aid headset prototypes" Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.8 "Individualized Speech Intelligibility Model for CI users/CI user model release" Jürgens, Tim (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Nogueira, Waldo (Prof. Dr.), Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B4.9 "Music signal processing for cochlear implants (MuSiProCI)" Nogueira, Waldo (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B4.10 "Binaural pre-processing for CI" Dietz, Mathias (Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.11 "Porting MHA to ARM platform" Herzke, Tobias (Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

Task Group 5: Personalisierte Hörhilfen

- Task Group Leader: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Deputy Leader: Ruigendijk, Esther (Prof. Dr.)
- Projekt B5.1 "Factors describing the individual benefit from a hearing aid" Neher, Tobias (Dr.), Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B5.2 "Assessing and predicting the individual outcome for Cochlea Implants, Middle Ear implants & Bone Conduction Instruments" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ), Maier, Hannes (Prof. Dr.), Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt B5.3 "Use of prosodic information during sentence processing in acoustically challenging hearing conditions" Ruigendijk, Esther (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Niederländische Philologie
- Projekt B5.4 "Neurophysiological CI evaluation by auditory deviant detection" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B5.5 "Individual determination of an optimal temporal masking parameter in a novel CI speech coding strategy: TPACE" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B5.6 "Individual Model of a Cochlear Implant (IndiMoCI)" Nogueira, Waldo (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B5.7 "Development of hearing-impaired auditory models for assessing individual user benefit from hearing aids" Brand, Thomas (Dr.), Ewert, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

Forschungsfeld C: Grundlagenforschung für Assistive Audiotechnologie

In Forschungsfeld C werden die Grundlagen neuer Technologien erforscht, die es gehörgeschädigten und normalhörenden Personen ermöglichen, in der „auditorischen Welt“, also insbesondere in sehr komplexen akustischen Situationen, gut und richtig zu hören.

Um das „Hören für alle“ Wirklichkeit werden zu lassen, wird hier (vor allem in Task Group 6) besonders der Teil der Bevölkerung berücksichtigt, der einen altersbedingten progressiven Hörverlust hat, der aber noch nicht diagnostiziert ist („subklinische“ Bevölkerung). Ein derartiger Hörverlust kann frühzeitig aufgefangen werden, indem Technologie, die ursprünglich im Bereich technischer Hörhilfen (Forschungsfeld B) entwickelt wurde und wird, in konventionelle Unterhaltungselektronik (Mobiltelefone, Videokonferenzsysteme, Fernsehgeräte) eingebaut wird. Dadurch wird dem subklinischen Teil der Bevölkerung ein gewisses Maß an Behandlung zuteil, bevor die peripheren Hörstörungen auf die zentrale auditorische Verarbeitung übergreifen können.

In der subklinischen Bevölkerungsschicht sind diagnostische Informationen (wie z.B. Audiogramme) zumeist nicht vorhanden. Daher geht es hier darum, Methoden zu entwickeln, die eigenständige Anpassung beim Benutzer ermöglichen („subklinische Audiologie“). Diese liefern neben Informationen über die Hörfähigkeiten des Benutzers auch Informationen über dessen persönliche Präferenzen. Analog zum auditorischen Patientenprofil des Forschungsfelds A ergibt sich hier das auditorische Verbraucherprofil, auf dessen Basis die Algorithmen in den (gehörunterstützenden) Elektroniksystemen individualisiert werden können. Darüber hinaus werden die im Forschungsfeld B entwickelten Algorithmen zur Quellenauswahl und –trennung im Hinblick auf Raumakustik erweitert, wobei zusätzliche externe Mikrofone und Lautsprecher ins Spiel kommen können. Task Group 7 wird eine neuartige Methode entwickeln, um Hirnaktivität, die mit den nichtinvasiven EEG-Elektroden eines auditorischen Brain-Computer Interface aufgenommen wird, auszuwerten und mit dieser Information assistive Audiogeräte in komplexen Szenen zu steuern.

■ Research Area Leader: Doclo, Simon (Prof. Dr.); Deputy Leader: Büchner, Andreas (Prof. Dr.)

Task Group 6: Hörunterstützung für die subklinische Bevölkerung

■ Task Group Leader: Doclo, Simon (Prof. Dr.); Deputy Leader: Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.)

■ Projekt C6.1 “Assistive Audio Technology” Meyer, Bernd T. (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

■ Projekt C6.2 “Computational Auditory Scene Analysis for Hearing Devices” van de Par, Steven (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

■ Projekt C6.3 “Acoustic Signal Processing” Doclo, Simon (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

■ Projekt C6.4 “Influences of multisensory experience on subsequent auditory processing” Colonius, Hans (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Institut für Psychologie

■ Projekt C6.5 “Scalable multi-stream speech recognition for assistive audio devices” Meyer, Bernd T. (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

■ Projekt C6.6 “Auditory Consumer Profile” Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Rennies, Jannis (Dr.), Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“

■ Projekt C6.7 “Conception of a Co-Processor Architecture for the Localization of Sound Sources in Binaural Hearing Aid Systems” Blume, Holger (Prof. Dr.), Payá-Vayá, Guillermo (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mikroelektronische Systeme

- Projekt C6.8 "Hearing Screening Station" Dr. Michael Buschermöhle, Kompetenzzentrum HörTech, Oldenburg; Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Doclo, Simon (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt C6.9 "Common ASR/CASA platform, Chime and AASP challenges" Doclo, Simon (Prof. Dr.), Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Goetze, Stefan, Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“
- Projekt C6.10 "Subjective evaluation of multichannel equalization techniques" Doclo, Simon (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Goetze, Stefan, Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“
- Projekt C6.11 "Virtual Artificial Head" Doclo, Simon (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Blau, Matthias (Prof. Dr.), Jade Hochschule Oldenburg, Institut für Hörtechnik und Audiologie

Task Group 7: Brain-Computer Interface für Hörhilfen

- Task Group Leader: Debener, Stefan (Prof. Dr.); Deputy Leader: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.)
- Projekt C7.1 "Towards a fully mobile EEG system" De Vos, Maarten (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Methoden der Neurokognitiven Psychologie
- Projekt C7.2 "Psychophysiology of Hearing" Bendixen, Alexandra (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Psychophysiology des Hörens
- Projekt C7.3 "Mobile EEG, auditory attention and eye tracking" Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie
- Projekt C7.4 "Mobile EEG and Eye tracking" Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie
- Projekt C7.5 „Mobile EEG, Mobile BCI“ Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie
- Projekt C7.6 "Neuromodulation of speech intelligibility" Herrmann, Christoph (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Allgemeine Psychologie
- Projekt C7.7 "Cortical reorganization in cochlear-implant users" Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie
- Projekt C7.8 "Cortical changes caused by deafness" Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie

Joint Research Academy

Die "Joint Research Academy in Biomedical Engineering and Science of Hearing and Sensory Systems" (JRA) begleitet Nachwuchswissenschaftler auf ihrem gesamten Karriereweg vom ersten akademischen Abschluss bis hin zur Professur oder Industrieanstellung. Sie vereinigt die an den beteiligten Universitäten angebotenen Graduiertenprogramme und bietet den Studenten die Möglichkeit, einen Dokortitel in den Naturwissenschaften, den Ingenieurwissenschaften oder einen kombinierten medizinisch-naturwissenschaftlichen Dokortitel anzustreben. Darüber hinaus werden neue PhD- und Postdoc-Programme entwickelt, die den Anforderungen dieses vielschichtigen, interdisziplinären Forschungsfeldes gerecht werden.

Translational Research Centre

An beiden Standorten leitet das Translational Research Centre (TRC) die Aktivitäten des Clusters im Bereich Translationsforschung und Erkenntnistransfer sowie die Zusammenarbeit mit der Industrie. Dies beinhaltet Verhandlungen über Nutzungsrechte, Initiierungen von Projekten in der Auftragsforschung sowie Repräsentationen auf Messen und Kongressen.

Das TRC organisiert auch die Teilnahme des Clusters an nationalen und internationalen Kongressen. So war Hearing4all bereits bei der Hannover Messe 2013, bei der EFAS 2013 (Budapest), der EUHA 2013 (Nürnberg) sowie der SfN 2013 (San Diego) präsent. Weiterhin haben wir uns an der „Wissenswerte 2013“ (Bremen) beteiligt. Im Jahre 2014 tritt Hearing4all gar als Ko-Ausrichter der DGA, DAGA sowie der BMT auf.

Zahlen und Fakten

Der Exzellenzcluster Hearing4all wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit insgesamt 28 Mio. Euro über fünf Jahre gefördert. Dabei werden u.a. vier Professuren neu eingerichtet, deren Ausrichtung gezielt auf die Belange des Clusters zugeschnitten ist. In Hannover sind dies je eine Professur zum Thema Biomaterial Engineering und Experimentelle Audiologische Diagnostik (beide im Themenfeld Diagnostik), in Oldenburg je eine Professur zum Thema Kommunikationsakustik (Themenfeld Assistive Systeme) und Machine Learning (Themenfeld Algorithmen für Hörhilfen). Zusätzlich werden zehn Nachwuchsgruppen (Juniorprofessuren) eingerichtet, deren thematische Bandbreite den gesamten Cluster abdeckt. Darüber hinaus sind an beiden Standorten bereits im Vorfeld weitere Professuren berufen worden, die audiologische und auditorische Forschung von den Grundlagen bis zur Anwendung betreiben und wesentlich zur Gestaltung des Clusters beitragen.

Weiterhin werden an beiden Standorten mehrere technische Großgeräte im Rahmen des Exzellenzclusters neu eingerichtet, u.a. ein NIRS, ein StED-Mikroskop und ein Mikro-CT-Gerät am Standort Hannover sowie mehrere EEG-Labore an beiden Standorten.

Der Cluster ist seit seiner Eröffnung am 1.11.2012 stetig gewachsen. Die Anzahl der direkt geförderten Mitglieder ist seitdem von 11 auf über 60 gestiegen, aber auch die Anzahl der assoziierten und weiteren beteiligten Wissenschaftler ist von 70 auf 110 angestiegen.

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 76 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 2013 der 11. 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 wurden beim DAAD Stipendien zur Förderung ausländischer Doktorandinnen und Doktoranden eingeworben.

Hannover Biomedical Research School (HBRS)

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511 / 532-9844 • E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hbrs.html

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“, sowie seit Oktober 2013 die zwei PhD Programme „Hörforschung“ und „Epidemiologie“. Zusätzlich gibt es das internationale Graduiertenkolleg IRTG 1273 „Strategien von humanen Pathogenen bei der Etablierung akuter und chronischer Infektionen“ sowie das Marie Curie Initial Training Network (ITN-TECAS) „Tissue Engineering for Cardiovascular Surgery“. 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.

Von November 2006 bis 2012 wurde die HBRS im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes mit etwa 1 Million Euro/Jahr gefördert, ab 2013 gibt es eine zweijährige Auslauffinanzierung seitens der DFG. Von 2013 bis 2017 wird die HBRS im Rahmen des „Niedersachsen Vorab“ Programms der Volkswagenstiftung/ Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur gefördert. Die 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.

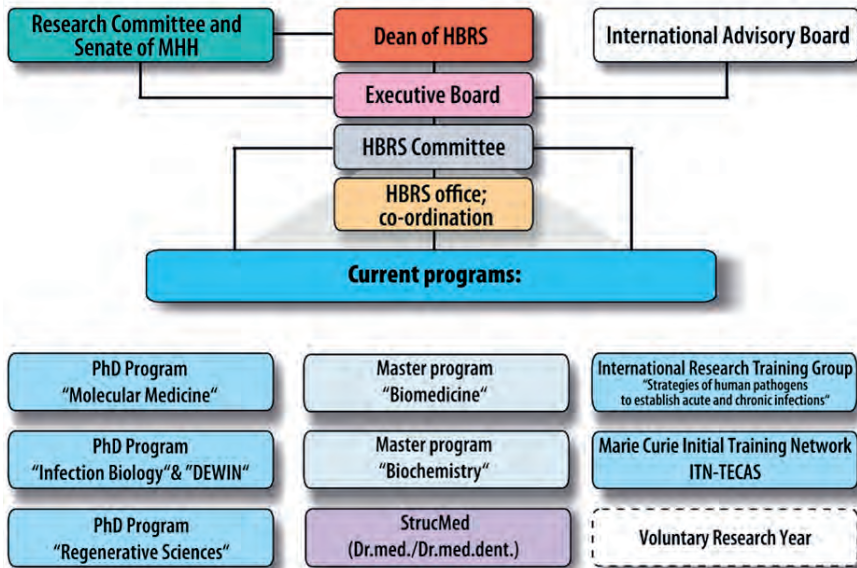
Im Jahr 2013 feierte die HBRS das 10-jährige Jubiläum der Graduiertenschule an der MHH. Das erste PhD Programm „Molekulare Medizin“ wurde bereits im Jahr 2000 gegründet.

Im Jahr 2013 hat die HBRS zum dritten Mal erfolgreich die Lower Saxony International Summer Academy (LISA) in Immunology durchgeführt. Diese Summer Academy bietet internationalen Bachelor, Master und Medizinstudierenden

den 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 2013 startete der dritte Jahrgang des deutschlandweit einmaligen „Freiwilliges Wissenschaftliches Jahr“ (FWJ) für Abiturienten/innen an der MHH, mit Unterstützung der HBRS sowie des Exzellenzclusters REBIRTH.

Hannover Biomedical Research School



Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Thum
- **Koordination:** Dr. Susanne Kruse

Tel.: 0511 / 532-9844; E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de; www.mh-hannover.de/mdphd.html

Forschungsprofil

Das internationale PhD Programm "Molekulare Medizin" (vormals MD/PhD Programm) an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ist im Oktober 2000 mit Beginn des Wintersemesters 2000/2001 gestartet.

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", "Karrierperspektiven" 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.

Im Dezember 2003 wurde 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 2013

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 und des "Niedersachsen Vorab" Programms der Volkswagenstiftung/Ministerium für Wissenschaft und Kultur 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 [51 Frauen und 27 Männer; 50 Studierende aus dem Ausland und 28 Deutsche; 8 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 70 Studierende der Naturwissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert (siehe dort) oder durch Stipendien (HBRS, DAAD, Industrie etc.).

Im Jahr 2013 konnte das PhD Programm "Molekulare Medizin" Mittel in Höhe von 18.000,- Euro für Stipendien vom DAAD im sogenannten "Matching Fund" Programm einwerben.

Im Oktober 2013 wurden die Einführungswochen zum elften 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 2013 erhielt das PhD Programm "Molekulare Medizin" 627 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (Erstpräferenz, 65 verschiedene Länder).

Kooperationen bestehen zu: der TiHo Hannover, dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig (mit TwinCore), 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 25. Januar, 7. Juni und 08. November 2013 schlossen insgesamt 22 Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien).

Abschlüsse (PhD Arbeiten)

Abschlussprüfung (PhD), 25.01.13, Studenten*

Mariam Al-Omari (w, L, Jordanien), Anti-inflammatory and immunomodulatory functions of Alpha1-Antitrypsin (Pneumologie, Prof. Dr. Sabina Janciauskiene)

Ramesh Pandey (m, L, Indien), TLR pathway genes and genetic susceptibility to asthma and atopy (Pädiatrische Pneumologie, Prof. Dr. Michael Kabesch)

Abschlussprüfung (PhD), 07.06.13, Studenten*

Fareed Ahmad (m, L, Indien), Elucidating the phenotype and function of natural killer cells in HIV-1 infection (Klinik für Immunologie und Rheumatologie, PD Dr. Dirk Meyer-Olson)

Tamaryin Godinho (w, L, Portugal), Retroviral envelope mediated transfer of membrane proteins (Experimentelle Hämatologie, Prof. Dr. Christopher Baum)

Sumadi Lukman Anwar (m, L, Indonesien), Aberrant DNA methylation at micro RNA genes and imprinted loci in human hepatocellular carcinoma (Pathologie, Prof. Dr. Ulrich Lehmann)

Franziska Greulich (w, L, Deutschland), Molecular function of the T-box gene Tbx18 in murine heart development (Molekularbiologie, Prof. Dr. Andreas Kispert)

Stephan Emmrich (m, L, Deutschland), The significance of microRNAs for the development of pediatric acute myeloid leukemias (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Dr. Jan-Henning Klusmann)

Shashi Kumar Gupta (m, L, Indien), MicroRNAs as the therapeutic target in cardiovascular disease (Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, Prof. Dr. Thomas Thum)

Lisa Föhse (w, L, Deutschland), TCR repertoire and homeostasis of Foxp3+ regulatory T cells (Immunologie, PD Dr. Immo Prinz)

Tim Ripperger (m, M, Deutschland), Functional investigation of the transcription factor GABP by ectopic overexpression in haematopoietic cells (Molekularpathologie, PD Dr. Doris Steinemann)

Abschlussprüfungen (PhD), 08.11.13, Studenten*

Claudia Bang (w, L, Deutschland), MicroRNAs as regulators and paracrine signaling mediators in cardiac remodelling (Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, Prof. Dr. Thomas Thum)

Michael Radke (m, L, Deutschland), Energetic coupling in β -cardiac myosin (Biophysikalische Chemie, Prof. Dr. Dietmar Manstein)

Venkateswaran Ganesh (m, L, Indien), Regulatory mechanisms mediating amelioration of allergic airway inflammation (Infektionsimmunologie, TWINCORE, Prof. Dr. Tim Sparwasser)

Amit Sharma (m, L, Indien), Genetic and pharmacologic strategies to overcome differentiation block in acute myeloid leukemia (Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. Michael Heuser)

Oлга Klimentkova (w, M, Weissrussland), Mechanisms of disturbed G-CSF triggered granulopoiesis in CN patients downstream of ELANE and HAX1 mutations (Molekulare Hematopoese, Prof. Dr. Julia Skokowa)

Georgios Sogkas (m, L, Griechenland), Novel aspects of calcium signaling and myeloid cell activation in acute inflammation (Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Prof. Dr. Engelbert Gessner)

I-Na Lu (w, L, Taiwan), Incomplete immunological reconstitution of naive T cell compartment after antiretroviral treatment (ART) in HIV-1 infection (Klinik für Immunologie und Rheumatologie, PD Dr. Dirk Meyer-Olson)

Doan Duy Hai Tran (m, L, Vietnam), A novel mechanism of regulation of differentiation processes via THOC5 dependent mRNA processing machinery (Physiologische Chemie, Prof. Dr. Teruko Tamura-Niemann)

Dhaarini Murugan (w, L, Indien), IL-10 and IL10-R deficiency in very early onset inflammatory bowel disease - diagnosis and treatment (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. Christoph Klein)

Ching Fang Wu (w, M, Taiwan), Control of tumor metastasis by endogenous type I interferons (Genregulierung und Differenzierung, HZI, Dr. Siegfried Weiss)

Ruhi Phaltane (w, L, Indien), Assessment of MGMP140K-mediated chemoselection strategies for hematopoietic gene therapy (REBIRTH Forschungsgruppe Reprogrammierung und Gentherapie, Prof. Dr. Thomas Moritz)

Haiyang Yun (m, M, China), Genetic and epigenetic players in acute myeloid leukemia (Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. Michael Heuser)

* 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

■ Projektleiter: Kotlarz, Daniel (m, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; jetzt München

Forschungsprojekte Jahrgang 2008

The role of endothelial cellular senescence in endothelial dysfunction and cardiovascular disease

■ Projektleiter: Bhayadia, Rajkumar (m, L, Indien); Betreuer: Melk, Annette (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Nephrologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Maternofetal transfer of an immunological memory - studies in a murine asthma model

■ Projektleiter: Happle, Christine (w, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie

Neuroprotection by neuregulin-1 in the setting of systemic inflammation

■ Projektleiter: Hoffmann, Insa (w, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), Perinatale Infektionsepidemiologie

The role of genetic variants in the chromosome 17q21 locus in childhood asthma

■ Projektleiter: Toncheva, Antoaneta (w, L, Bulgarien); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie; jetzt Regensburg

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Mesenchymal stem cells in vascular calcification: role for the fibrinolytic and complement systems

■ Projektleiter: Anaraki, Parnian (w, M, Iran); Betreuer: Dumler, Inna (Prof. Dr. med.), Nephrologie

Functional role of MN1 in myeloid neoplasia

■ Projektleiter: Banihosseini, Setareh (w, M, Iran); Betreuer: Heuser, Michael (Dr. med.), Hämatologie und Onkologie

Identification and Characterization of Sialic acid specific O-acetyltransferases

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Beh-Pajoo, Abbas (m, L, Iran); Betreuer: Cantz, Tobias (Dr.rer.nat.), Stammzellbiologie

Direct and indirect antigen presentation during invasion and latency of HSV-1

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Chopra, Himpriya (w, L, Indien); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.rer.nat.), Immunologie

Role of Fibulin-6 in healthy and diseased myocardium

■ Projektleiter: Chowdhury, Arpita (w, L, Indien); Betreuer: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr. med.), Anaesthesie

Development of a novel alpharetroviral vector system for hematopoietic stem cell gene therapy in Wiskott Aldrich syndrome

■ Projektleiter: Coci, Emanuele Gaetano (m, M, Italien); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)/ Schambach, Axel (Prof.Dr. med.) Experimentelle Hämatologie

The cell-specific binding of large clostridial glycosyltransferases

■ Projektleiter: Goy, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Gerhard, Ralf (Dr.rer.nat.), Toxikologie

Overcoming early exhaustion by chimeric antigen receptor transfer

■ Projektleiter: Hoseini, Sayed Shahabuddin (m, M, Iran); Betreuer: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ MN1 as a therapeutic target in AML Projektleiter: Jyotsana, Nidhi (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Dr. med.), Hämatologie und Onkologie

Analysis of vasoprotective and vasoregenerative actions of digitoxin in vivo

■ Projektleiter: Kapopara, Piyushkumar (m, L, Indien); Betreuer: Bavendiek, Udo (Dr. med.), Kardiologie

Investigation of the Ets-transcription factor GA-binding protein alpha and its role in leukemogenesis

■ Projektleiter: Manukjan, Georgi (m, L, Deutschland); Betreuer: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.) und Steinemann, Doris (Dr.rer.nat.), Molekularpathologie

Transient delivery of reprogramming factors for generating factor-free iPS cells

■ Projektleiter: Schott, Juliane (w, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)/ Schambach, Axel (Prof.Dr. med.) Experimentelle Hämatologie

Identification and characterization of epigenetic modifications in IL-17-producing T cells

■ Projektleiter: Yang, Bi-Huei (w, L, Taiwan); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.rer.nat.), HZI Braunschweig

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

The role of the p38 MAPK/Mk- pathway in the regulation of cytoskeletal dynamics and intracellular transport (start September 2013)

■ Projektleiter: Abbey, Megha (w, L, Indien); Betreuer: Gaestel, Matthias (Prof.Dr.rer.nat.), Physiologische Chemie

Ex vivo investigation of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Alpha 1-Antitrypsin (AAT)

■ Projektleiter: Aggarwal, Nupur (w, L, Indien); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Pneumologie

Biochemical & structural characterization of dynamins in complex with small molecule effectors & protein interaction partners

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: 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)

■ Projektleiter: Brenning, 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

■ Projektleiter: Bunse, Carola (w, L, Deutschland); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Transfusionsmedizin

Transcriptional control of MN1 target genes

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Frenzel, Eileen (w, L, Deutschland); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Pneumologie

Designing allosteric OAS activators as potential anti-viral agents

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Loghmani Khouzani, Houra (w, L, Iran); Betreuer: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr. med.), Anästhesiologie

Allosteric communication in the myosin motor domain

■ Projektleiter: Pathan, Salma (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Molecular and functional dissection of myosins at the membrane-cytoskeleton interphase

■ Projektleiter: Rajendraprasad, Girish (m, L, Indien); Betreuer: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie

Functional characterization of THOC5 in myeloid cells

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Schulte, Björn (m, L, Deutschland); Betreuer: Wölk, Benno (Dr. med.), Virologie

Contribution of autophagy to antigen presentation and autoimmunity

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Zhang, Shihong (w, L, China); Betreuer: Cornberg, Markus (PD Dr. med.), Gastroenterologie/ Hepatologie und Endokrinologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Negative costimulation for the control of cellular immune response to porcine xenografts

■ Projektleiter: Buermann, Anna (w, L, Deutschland); Betreuer: Schwitzer, Reinhard (Prof. Dr.rer.nat.), Viszeralchirurgie

Post-transcriptional regulation of Trim5alpha expression and usage of Trim proteins to prevent HIV infection

■ Projektleiter: Elsner, Carina (w, L, Deutschland); Betreuer: Bohne, Jens (Dr. rer.nat.)/ Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Virologie

Functional relevance of single miRs in cardiac disease

■ Projektleiter: Foinquinos, Ariana (w, L, Venezuela); Betreuer: Thum, Thomas (Prof.Dr. med.), Inst. für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

Modulation of the myeloid differentiation block in AML

■ Projektleiter: Goparaju, Ramya (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr. med.), Hämatologie und Onkologie

Isoform-specific actomyosin interactions in nonmuscle cells

■ Projektleiter: Hundt, Nikolas (m, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Interaction between human cells and bacterial biofilm in an implant-tissue-bacterial coculture model

■ Projektleiter: Ingendoh, Alexandra (w, L, Griechenland); Betreuer: Steiesch, Meike (Prof. Dr. med.), Zahnärztliche Prothetik

High throughput functional characterization of miRNAs in cytogenetically defined AML subgroups

■ Projektleiter: Jammal, Razan (w, L, Libanon); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Urokinase receptor in intracellular proteolysis: Role for the DNA damage in cancer and vascular aging

■ Projektleiter: Narayanaswamy, Pavan Beleyur (m, L, Indien); Betreuer: Doumler, Inna (Prof. Dr.rer.nat.), Nephrologie

In vitro investigation of the consequences of alcohol exposure

■ Projektleiter: Pathak, Hansi (w, L, Indien); Betreuer: Frieling, Helge (Prof.Dr. med.)/ Rhein, Matthias (Dr.rer.nat.), Molekulare Psychiatrie

Hemostasis disorders in xenotransplantation

■ Projektleiter: Rataj, Dennis (m, L, Deutschland); Betreuer: Tiede, Andreas (PD Dr. med., PhD)/ Werwitzke, Sonja (Dr. med., PhD), Hämatologie und Onkologie

Investigations on the use of proinflammatory antagonists of CTLA-4 and PD-1 in Viroimmunotherapy of solid tumors

■ Projektleiter: Schumacher, Anja (w, L, Deutschland); Betreuer: Kühnel, Florian (PD Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious agents

■ Projektleiter: Shah, Harshit (m, L, Indien); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

The role of the endothelial Tie2 receptor in experimental sepsis

■ Projektleiter: Thamm, Kristina (w, L, Deutschland); Betreuer: David, Sascha (Dr. med.), Nephrologie

Generation of recombinant PolySia-binding chimeric fibers of adenovirus

■ Projektleiter: Ureche, Christina-Ileana (w, L, Rumänien); Betreuer: Kühnel, Florian (PD Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

The role of miRNAs in the differentiation of anti-leukemic T-cells

■ Projektleiter: Verma, Kriti (w, L, Indien); Betreuer: Hambach, Lothar (PD Dr. med.), Hamatologie und Onkologie

The role of microRNA in the late phase of liver regeneration

■ Projektleiter: Yang, Dakai (w, L, China); Betreuer: Cantz, Tobias (Prof. Dr.rer.nat.)/ Shar, Amar (PhD), REBIRTH

The control of proliferation and cell senescence by pp32r1 (ANP32C)

■ Projektleiter: Yuzefovych, Yuliia (w, L, Ukraine); Betreuer: Huyton, Trevor (PD Dr.), Transfusionsmedizin

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Using inducible gene expression and RNAi to investigate murine models of acute T-cell leukemia in vivo

■ Projektleiter: Adams, Felix (m, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof.Dr. med.)/ Schwarzer, Adrian (Dr. med., PhD), Experimentelle Hämatologie

Functional analysis of regulatory variants of modifying genes that determine the outcome of the monogenic disease cystic fibrosis

■ Projektleiter: Awah, Chidiebere (m, L, Nigeria); Betreuer: Stanke, Frauke (PD Dr.), Pädiatrische Pneumologie

Wnt signaling in ureter development

■ Projektleiter: Aydogdu, Nurullah (m, L, Türkei); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr.rer.nat.), Molekularbiologie

Myosin 1-mediated exocytosis of glucose transporter storage vesicles in cardiomyocyte

■ Projektleiter: Kahriszangi, Tahereh Ghasemi (w, L, Iran); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Myeloid cell/T cell interactions during tumorigenesis and infection

■ Projektleiter: Komoll, Ronja-Medlinda (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiss, Siegfried (Dr.rer.nat.), HZI Braunschweig

Control of immunological tolerance by microRNA

■ Projektleiter: Koska, Michal (m, L, Deutschland); Betreuer: Krüger, Andreas (PD Dr.rer.nat.), Immunologie

Elucidation of the innate signaling program of neonatal monocytes accounting for infectious susceptibility next to hyperinflammation in preterm and term babies

■ Projektleiter: Lahrberg, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie

Stem cell and anti-miR-mediated therapeutic interventions for pulmonary vascular disease and right ventricular failure

■ Projektleiter: Legchenko, Ekaterina (w, L, Russland); Betreuer: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Kardiologie

Autophagy as culprit and target in HIV therapy

■ Projektleiter: Lin, Ruisi Hazel (w, L, Singapur); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Immunologie und Rheumatologie

Functional characterization of a potential Noto/Foxj1 effector

■ Projektleiter: Lobschat, Katherina (w, L, Deutschland); Betreuer: Gossler, Achim (Prof. Dr.rer.nat.), Molekularbiologie

Does the latent replication of gammaherpesviral genomes occur in a particular chromatin environment

■ Projektleiter: Lotke, Rishikesh (m, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Virologie

Bmp signaling in ureter development

■ Projektleiter: Mamo, Tamrat Meshka (m, L, Äthiopien); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr.rer.nat.), Molekularbiologie

Role of membrane-bound FasL in proinflammation and in murine lupus

■ Projektleiter: Mishra, Neha (w, L, Indien); Betreuer: Schmidt, Reinhold (Prof. Dr. med.)/ Bossaller, Lukas (Dr. med.), Immunologie und Rheumatologie

Protein complexes regulating the activity of caspase-9 in apoptosis

■ Projektleiter: Pille, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Eschenburg, Susanne (Dr.rer.nat)/ Reubold, Thomas (Dr. rer.nat), Biophysikalische Chemie

Translation of anti-fibrotic microRNA strategies into a mouse model of fibrosis-associated chronic renal allograft dysfunction

■ Projektleiter: Schauerte, Celina (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med.)/ Lorenzen, Johan (PD

Dr. med.), Molekulare und Translationale Therapiestrategien

MicroRNA-mediated regulation of fibroblast migration after cardiac injury

■ Projektleiter: Schimmel, Katharina (w, L, Österreich); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med.), Molekulare und Translationale Therapiestrategien

Chronic Graft-versus-Host-Disease [cGVHD]: Characterization of the immune phenotype and evaluation of biomarkers for diagnosis

■ Projektleiter: Sandhu, Shamsher Pratap Singh (m, L, Indien); Betreuer: Michak-Weissinger, Eva (Prof. Dr. med.), Hämatologie und Onkologie

Complement factors C3 and C5 and the anaphylatoxin receptors in acute kidney injury and subsequent renal fibrosis

■ Projektleiter: Thorenz, Anja (w, L, Deutschland); Betreuer: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Nephrologie

The role of the inhibitory FcγR2B in the pathogenesis of inhibitor formation in a murine model of Haemophilia A

■ Projektleiter: Vollack, Nadine (w, L, Deutschland); Betreuer: Tiede, Andreas (Dr. med., PhD), Werwitzke, Sonja (Dr. med., PhD), Hämatologie und Onkologie

Internationales PhD-Programm „Infektionsbiologie - Infection Biology und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN“

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Koordination:** Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Tel.: 0511/532-9742 • 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, am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung (TWINCORE) und am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig angesiedelt sind.

Zum Wintersemester 2004 wurde der Studiengang Infektionsbiologie in Kooperation mit dem HZI weiter ausgebaut. Die EU unterstützte zwölf Doktoranden am HZI durch das EU-Eliteförderungsprogramm „Midtrain“ aus den Mitteln des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“. 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 das 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 wurde durch Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert. Seit Beginn des Jahres 2007 wurden 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 wurden 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“. Die Jahrgänge 2011 und 2012 werden durch Stipendien der Exzellenzinitiative, des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung DZIF und der MHH gefördert. Der Jahrgang 2013 wird durch Stipendien des DAAD, der Exzellenzinitiative, der HGF und der MHH unterstützt.

Struktur des Promotionsstudienganges

Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (2 Stunden pro Woche) und frei von den Studierenden zu wählenden wissenschaftlichen Vorträgen der beteiligten Forschungseinrichtungen (im Rahmen der SFBs, Immunologischen Kolloquien etc., 1 Stunde pro Woche) angeboten.

Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer sind thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 - 2 nationalen oder internationalen Kongressen 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 2013 hatten sich 594 Kandidaten aus 41 Ländern beworben. Nach dem dreistufigen Auswahlprozess konnten im Oktober 2013 15 Doktoranden aus 7 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.

Zur Aus- und Weiterbildung technischer Fähigkeiten wurden 19 Laborkurse von Mitgliedern des Zentrums für Infektionsbiologie für die Doktoranden angeboten. Zurzeit sind 75 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen zwei Drittel Frauen sind. 55 % der Promovenden stammen aus Deutschland und 45 % 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 2011 fand am 13. März 2013 mit einer Durchschnittsnote von 1,23 statt. Am 25. Januar 2013 verteidigten sieben Doktoranden, am 28. Juni 2013 neun Doktoranden und am 8. November eine Doktorandin erfolgreich ihre Dissertation. Der mit 1.000 € dotierte Becton-Dickinson Biosciences PhD Preis wurde an Dr. Kathrin Hüging, der PhD-Preis der Wilhelm Hirte Stiftung (1.000 €) an Dr. Cornelia Lindner verliehen.

Promotionen, 25. Januar 2013

Buch, Anna (w, L, Deutschland); Assembly and Egress of Herpes simplex virus in Neurons; Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Grabski, Elena (w, L, Deutschland); Analysis of hepatitis C virus induced innate immunity; Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE

Hinkelmann, Sarah (w, L, Deutschland); Involvement of the PSVP motif of Canine distemper virus matrix protein in virus egress;

Herrler, Georg (Prof. Dr.), Haas, Ludwig (Prof. Dr.), Virologie, TiHo

Huang, Yi-Ju (w, L, Taiwan); Functional properties, plasticity and de novo induction of Foxp3+ regulatory T cells within the gut mucosa and gut-associated lymphoid tissues; Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Experimentelle Immunologie, HZI Braunschweig

Kemper, Lucas (m, L, Deutschland); Systems analysis of TCR and IFN signaling in CD8+ T cells; Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.),

Genregulation und Differenzierung, HZI Braunschweig

Komor, Uliana (w, L, Russland); A small animal model for chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa* and its use; Weiß, Siegfried (Dr. rer.nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Lindner, Cornelia (w, L, Deutschland); Dynamics of the intestinal IgA response: Revisiting IgA responses by Next Generation Sequencing; Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Promotion, 28. Juni 2013

Bischof, Andrea (w, L, Deutschland); Role of basophils in immunological memory responses to pneumococcal protein antigen and *S. pneumoniae* infections in mice; Maus, Ulrich (Prof. Dr.), Exp. Pneumologie, MHH

Danisch, Simon (m, L, Deutschland); The function of CD155 and its ligands CD226 and TIGIT/WUCAM in the immune system; Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Datta, Baishaki (w, L, Indien); Comparison of *Chlamydia trachomatis* serovars Ba, D and L2 in human peripheral blood monocytes and dendritic cells; Wagner, Annette (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH

Devadas, Deepika (w, L, Indien); Modes of Herpes Simplex Virus type I Entry into Epithelial Cells; Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Dharan, Adarsh (m, L, Indien); Efficient Hepatitis C Virus Replication Depends on Dynein and Kinesin-1 Transport; Wölk, Benno (Dr. rer. nat.), Virologie, MHH

Fraundorf, Harro (m, L, Deutschland); Impact of influenza-specific regulatory T cells on the induction of virus-specific immune responses, immunopathology and pathogen clearance; Bruder, Dunja (Prof. Dr.), Immunregulation, HZI Braunschweig

Hüging, Kathrin (w, L, Deutschland); Identification of host determinants of HCV tropism and particle assembly; Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, TWINCORE

Kruse, Natascha (w, L, Deutschland)

Establishment of a mouse model for liver specific HCV expression

Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI Braunschweig

Opitz, Wiebke (w, L, Deutschland); Cell contact-dependent virulence gene expression in *Yersinia pseudotuberculosis*; Dersch, Petra (Prof. Dr.), Molekulare Infektionsbiologie, HZI Braunschweig

Promotion, 8. November 2013

Ginter, Wiebke (w, L, Deutschland); DC-SIGN and Immunity: The role of human DC-SIGN during anti-fungal immunity and as a targeting molecule for vaccination strategies; Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsbiologie, TWINCORE

* m: Männlich, w: Weiblich, L: Lebenswissenschaftlicher Abschluss; M: Humanmedizin, Vet: Tiermedizin

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Identification and characterization of new host factors required for the cell entry of HSV1 into neurons

■ Projektleiter: Koithan, Thalea (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH • Jahrgang: 2007

Dendritic cells engineered with lentiviral vectors to prevent infections in the post-transplantation setting

■ Projektleiter: Daenthanasanmak, Anusara (w, L, Thailand); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie, Hemostasis, Onkologie und SZT, MHH

The role of dendritic cells in CMV immunity

■ Projektleiter: Döring, Marius (m, L, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE

Imaging of Antigen-presentation and DC-T interaction in Bronchus associated lymphoid tissue, BALT

■ Projektleiter: Fleige, Henrike (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Signal network analyses of the Met pathway activated by the invasin Internalin B from *Listeria monocytogenes*

■ Projektleiter: Jurrat, Kirstin (w, L, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), Zelluläre Proteomforschung, HZI

The role of IRAK-1 in inflammatory responses of the lung

■ Projektleiter: Viscic, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Kinderklinik, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Analysis of the superagonistic anti-CD28 mediated T cell stimulation

■ Projektleiter: Bartholomäus, Patrick (m, L, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE

Dynamic interaction between microbiota and the intestinal barrier

■ Projektleiter: Bašić, Marijana; 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

■ Projektleiter: Behler-Janbeck, Friederike; Betreuer: Maus, Ulrich (Prof. Dr.), Exp. Pneumologie, MHH

The dynamics of intracellular transport of Herpes Simplex Virus during neuronal infections

■ Projektleiter: Bialy, Dagmara (w, L, Polen); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Immune Evasion in the initial phase of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development

■ Projektleiter: Casilag, Fiordiligia (w, L, Philippinen); Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr.) Molekulare Bakteriologie, TWINCORE

LPS attenuated *Salmonella typhimurium* for tumor therapy

■ Projektleiter: Frahm, Michael (m, Vet, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer.nat.), Molekulare Immunologie, HZI

Comparative analysis of HIV and Ebolavirus counteraction of tetherin, a novel antiviral host cell protein

■ Projektleiter: Gnirß, Kerstin (w, L, Deutschland); Betreuer: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Virologie, MHH und Dt. Primatenzentrum Göttingen

Redundant and non-redundant pathways of virus sensing

■ Projektleiter: Heinrich, Julia (w, L, 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

■ Projektleiter: Kashani, Elham (w, L, Iran); Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Changes of the capsid assembly network during the cytomegalovirus infection cycle

■ Projektleiter: Kleine-Albers, Jennifer (w, L, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Identification of Interferon target cells and their time-resolved induction by viral infection

■ Projektleiter: Richter, Ulrike (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Identification of Interferon target cells and their time-resolved induction by viral infection

■ Projektleiter: Schwerk, Johannes (m, L, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI

Spatio-temporal distribution of mCMV following pulmonary infection and anti-viral defence strategies in newborn mice

■ Projektleiter: Stahl, Felix (m, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Modulation of immune cell egress during infection

■ Projektleiter: Ugur, Milas (m, L, Türkei); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Mechanisms of dendritic cell mediated recognition and immune regulation in intestinal infections with *Citrobacter rodentium*

■ Projektleiter: Wang, Zuobai (m, L, China); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Lochner, Matthias (Dr. rer. nat.), Infektionsimmunologie, TWINCORE

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

Analysis of the molecular function of invasin-like proteins of *Yersinia pseudotuberculosis* and their role in pathogenesis

■ Projektleiter: Geyer, Rebecca (w, L, Deutschland); Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr.), Molekulare Infektionsbiologie, HZI

The PLC γ /calcineurin/NFAT pathway as a novel therapeutic target for Kaposi Sarcoma Herpesvirus-induced aberrant angiogenesis

■ Projektleiter: Gramolelli, Silvia (w, L, 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

■ Projektleiter: Hirche, Christoph (m, Vet, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE

The assembly of Herpes Simplex Virus - the inner tegument protein pUL36

■ Projektleiter: Ivanova, Lyudmila (w, L, Bulgarien); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Therapy of solid tumors using recombinant probiotic *E. coli*

■ Projektleiter: Kocijancic, Dino (m, L, Dänemark); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer.nat.), Molekulare Immunologie, HZI

Spatio-temporal distribution of plasmacytoid DC in immunity and tolerance: A 2Photon microscopy study

■ Projektleiter: Kohli, Karan (m, L, 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

■ Projektleiter: Mohr, Juliane (w, L, Deutschland); Betreuer: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr.), Med. Mikrobiologie, MHH

Targeted induction of MHC-II restricted responses by transgenic murine CMV vaccine vectors

■ Projektleiter: Oduro, Jennifer Dora (w, L, Deutschland); Betreuer: Cicin-Sain, Luka (Prof. Dr.), Immunalterung und Chronische Infektionen, HZI

Relevance of serological and immune marker in HBV/HCV-coinfected patients

■ Projektleiter: Owusu Sekyere, Solomon (m, L, Ghana); Betreuer: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Characterization of Hepatitis C Virus-specific antiviral compounds and viral resistance mechanisms

■ Projektleiter: Perin, Paula (w, L, Brasilien); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, TWINCORE

Molecular interactions of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with host cells

■ Projektleiter: Ruangkiattikul, Nantaporn (w, L, Thailand); Betreuer: Goethe, Ralph (Prof. Dr.), Mikrobiologie, TiHo

Contribution of Th17-type cytokine producing $\gamma\delta$ T cells to the control of microbial infections

■ Projektleiter: Sandrock, Inga (w, L, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Identification of novel antibiotic resistance determinants in *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleiter: Schniederjans, Monika (w, L, Deutschland); Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Molekulare Bakteriologie, HZI

Interplay of TLR and RIG-I mediated anti-viral signalling in virus infection

■ Projektleiter: Shin, Danim (w, L, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI

To investigate the role of neonatal toll like receptor 7 in a VSV infection model

■ Projektleiter: Solmaz, Gülhas (w, L, Türkei); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, TWINCORE

Interference of HIV-1 with lysosomal degradation: Implication for pathogenesis and viral immunity

■ Projektleiter: Tappe, Kim Annchen (w, L, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Immunologie und Rheumatologie, MHH

Interaction of hepatitis B virus - hepatitis Delta Virus co-infection in a humanized mouse model

■ Projektleiter: Taranta, Andrzej (m, L, Polen); Betreuer: Manns, Michael (Prof. Dr.), Wursthorn, Karsten (Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Characterization of mouse cytomegalovirus genes affecting surface molecules on antigen presenting cells

■ Projektleiter: Thiel, Nadine (w, L, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Anti-viral potential of inflammatory non-interferon mediators

■ Projektleiter: Van, Nguyen Dinh (m, L, Vietnam); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

Differentiation and function of regulatory macrophages (regM Φ)

■ Projektleiter: Yu, Kai (w, L, 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

■ Projektleiter: Zhang, Kaiyi (w, L, China); Betreuer: Hornef, Mathias (Prof. Dr.), Med. Mikrobiologie, MHH

Viral immune modulation: properties and applications of Human Cytomegalovirus UL11

■ Projektleiter: Zischke, Jasmin (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Tight junction components as cell entry factors for epitheliotropic viruses

■ Projektleiter: Atenchong, Nkacheh (m, L, Deutschland); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

Immune mechanisms controlling latent MCMV infections in mice

■ Projektleiter: Bischoff, Yvonne (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Regulation of the expression of the T and NK cell inhibitory receptor TIGIT

■ Projektleiter: Georgiev, Hristo (m, L, Bulgarien); Betreuer: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Role of CD103-expressing T cells and dendritic cells for immune regulation during bacterial infection

■ Projektleiter: Ghorbani, Peyman (m, L, Kanada); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Lochner, Matthias (Dr. rer. nat.), Infektionsimmunologie, TWINCORE

A role for paradoxically activated MEK/ERK signalling pathways and persistent known and novel viruses in non-melanoma skin cancer of patients treated with BRAF inhibitors

■ Projektleiter: Hage, Elias (m, L, Libanon); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Cytosolic host restriction factors recognizing incoming HSV1

■ Projektleiter: Hinz, Angelika; Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Importance of UDP-glucose Biosynthesis for the Parasite *Leishmania major*

■ Projektleiter: Hoppe, Carolin; Betreuer: Routier, Françoise (Prof. Dr.), Zelluläre Chemie, MHH

The role of cytokines during invasion and colonization of solid tumors by gram-negative bacteria

■ Projektleiter: Iljazovic, Aida (w, L, Kroatien); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer.nat.), Molekulare Immunologie, HZI

The upper and lower airways microbiome of individuals with cystic fibrosis

■ Projektleiter: Morán Losada, Patricia (w, L, Spanien); Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, MHH

Functional implications of host genetic factors affecting control of hepatitis C virus infection

■ Projektleiter: Nooruzzaman, Mohammed (m, Dr. med. vet., Bangladesch); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE

Identification of microenvironmental factors and molecular signals modulating the tolerogenic properties of stromal cells in gut-draining lymph nodes

■ Projektleiter: Pezoldt, Jörn (m, L, Deutschland); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Experimentelle Immunologie, HZI

Antigen-specific activation, effector functions, and spatio-temporal distribution of $\gamma \delta$ T cells in the course of microbial infections

■ Projektleiter: Reinhardt, Annika (w, L, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr.), Immunologie, MHH

Tubulin modifications and their cellular functions during infections

■ Projektleiter: Schmidt, Mario (m, L, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), Zelluläre Proteomforschung, HZI

Functional plasticity of intestinal macrophages in steady state and infection

■ Projektleiter: Schridde, Anika (w, L, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Immunological effects of the antimicrobial peptide RNase7

■ Projektleiter: Wagenknecht, Sylvia (w, L, Deutschland); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr.), Dermatologie, MHH

Role of neutrophils and eosinophils in adaptive immune responses

■ Projektleiter: Werth, Kathrin (w, Vet, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

The changing composition of KSHV LANA containing nuclear speckles in different phases of the cell cycle

■ Projektleiter: Zhang, Guigen (m, L, China); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Cellular regulators of Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-K15 induced angiogenesis

■ Projektleiter: Alamirew, Bizunesh Abere (w, L, Äthiopien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Proteomic analysis of lipoprotein-dependent changes in the Hepatitis C virus receptor complex

■ Projektleiter: Brüning, Janina (w, L, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, TWINCORE

Cdcs1-determined colitis susceptibility: immunological and microbial factors

■ Projektleiter: Brüsch, Inga (w, Vet, Deutschland); Betreuer: Bleich, André (Prof. Dr.), Versuchstierkunde, MHH

Identification of host cell requirements and antiviral targets hepatitis D virus infection

■ Projektleiter: Buchmann, Bettina (w, L, Deutschland); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

Regulation by RNA in the interaction of *Streptococcus pyogenes* with innate immune cells

■ Projektleiter: Escalera Maurer, Andrés (m, L, Mexiko); Betreuer: Charpentier, Emmanuelle (Prof. Dr.), Regulation in der Infektionsbiologie, HZI

To investigate the anti-viral function of MyD88 dependent signalling in dendritic cell and macrophages during MCMV infection

■ Projektleiter: Françoze, Marcela (w, L, Brasilien); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, TWINCORE

A novel role for a viral interferon regulatory factor during the establishment of latency

■ Projektleiter: Koch, Sandra (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Effector functions and antigen-specificity of tissue-resident $\gamma \delta$ T cells in the course of fungal infections

■ Projektleiter: Lino, Ciro (m, L, Brasilien); Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Homing via afferent lymphatics

■ Projektleiter: Nogueira, Sara (w, Vet, Portugal); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Homing of immune cells via afferent lymphatics

■ Projektleiter: Poetzsch, Jenny (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

T cell response and inflammation upon controlled antigen presentation in lung

■ Projektleiter: Riehn, Mathias (m, L, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI

Context-dependent modulation of monocyte differentiation and function in the gut

■ Projektleiter: Tarekegn, Girmay Desalegn (m, L, Äthiopien); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

A humanized mouse model of stem cell transplantation to evaluate B cell development and humoral responses against cytomegalovirus

■ Projektleiter: Volk, Valery (m, L, Weißrussland); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie, Hemostasis, Onkologie und SZT, MHH

Characterization of viral and host factors controlling trans-species transmission of hepaciviruses

■ Projektleiter: Walter, Stephanie (w, L, Deutschland); Betreuer: Steinmann, Eike (PD Dr.), Experimentelle Virologie, TWINCORE

Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences

- **Sprecher:** Prof. Dr. Christopher Baum (bis 02/2013)
- Prof. Dr. Ulrich Martin (ab 03/2013)
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Renata Stripecke
- **Koordination:** Dr. Daniela Pelz / Annette Broll / Steffi Gomm

Tel.: 0511/532-8820 • E-Mail: martin.ulrich@mh-hannover.de • www.rebirth-hannover.de/en/phd-program.htm

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 5 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 Ingenieurwissenschaften sowie der Veterinär- und Humanmedizin. Ziel des Promotionsprogramms „Regenerative Sciences“ ist es, Studenten mit unterschiedlicher Vorbildung fachübergreifend auszubilden, um die Kommunikation zwischen den Disziplinen zu fördern, die für eine erfolgreiche Zusammenarbeit unabdingbar ist.

Der Kern des 3-jährigen Programms ist ein individuelles Forschungsprojekt im Bereich Regenerative Wissenschaften, das in einem an REBIRTH beteiligten Labor durchgeführt wird. Die Forschungsarbeit wird durch ein Curriculum ergänzt, welches aus gemeinsamen und individuellen Anteilen besteht. In den ersten beiden Jahren wird den Doktoranden in wöchentlichen Seminaren und Tutorien Grundlagenwissen in 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

2013 wurden über 300 Bewerbungen aus 60 verschiedenen Ländern über das online Bewerbungssystem der HBRS eingereicht. In einem zweistufigen Auswahlverfahren wurden 18 Bewerber ausgewählt, die im Oktober mit dem Programm begonnen haben. Im Dezember 2013 waren 74 Studenten im Programm eingeschrieben. 25 Studenten sind männlich, 49 Studenten sind weiblich; 40 von ihnen kommen aus Deutschland, 34 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).

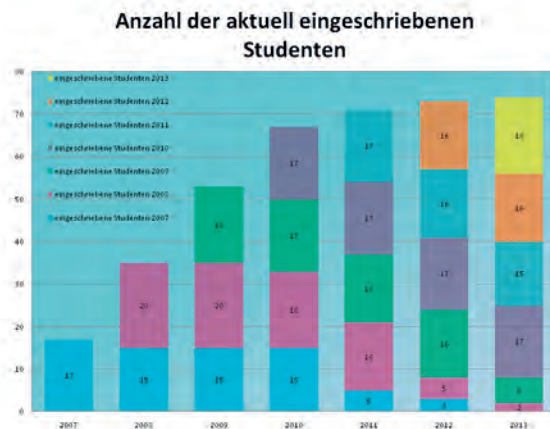


Abb. 1: Aktuell eingeschriebene Studenten, Stand: Dezember 2013

Im März legten 15 Studenten des Jahrgangs 2011 erfolgreich die Zwischenprüfung ab. Prof. Ulrich Martin (Vorsitzender des PhD Programms) überreichte die Urkunden während des jahrgangsübergreifenden Retreats am 16. und 17. April, das 2013 das zweite Mal am Inst. für Nutztiergenetik in Mariensee stattfand. Dort stellten die Studenten der Jahrgänge 2010 und 2011 den bisherigen Stand ihres Projektes in einem 10-minütigen Vortrag vor; die Studenten des Jahrgangs 2012 präsentierten ihre Projekte anhand von Postern. Die Preise für die besten Vorträge gingen an Selina Möbus (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH) und Robert Ramm (LEBAO, MHH); die Preise für die besten Poster an Janika Viereck (IFB-Tx, MHH), Mania Ackermann (Experimentelle Hämatologie, MHH) und Steffi Liebhaber (Experimentelle Hämatologie, MHH).

Promotionen

Am 18. Januar 2013 schlossen acht Doktoranden das PhD Programm erfolgreich mit der Promotion ab. Ende Juni folgten sieben 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 2013 wurden zwei Mal mit summa cum laude, elf Mal mit magna cum laude und zweimal 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.

Erläuterung der Abkürzungen:

m = männlich

w = weiblich

I = Ingenieurwissenschaften

L = Lebenswissenschaften

M = Medizin

N = Naturwissenschaften

P = Pharmazie

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

Abschlussprüfungen 18. Januar 2013

Akhoondi, Maryam (w, I, Iran); Modelling of Water Transport Processes during Freezing of Mammalian Cells; Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.) Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Dahlmann, Julia (w, L, Deutschland); Development of Biocompatible Matrices for the Generation of Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy; Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.) LEBAO

Eggenschwiler, Reto (m, L, Schweiz); Disease Specific Induced Pluripotent Stem Cells: Models of Metabolic Liver Disorders and Targets for Sustained Gene Therapy Approaches; Betreuer: Cantz, Tobias (PD Dr. med.), JRG Stammzellbiologie, REBIRTH

Gras, Christiane (w, L, Deutschland); Contribution of Semaphorins to Rejection in Allogeneic Transplantation and Autoimmune Diseases; Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) / Figueiredo, Constancia (Dr. rer. nat.), beide Institut für Transfusionsmedizin, MHH

Mai, Michaela (w, L, Deutschland); Identification and Initial Functional Characterisation of D19Erd652e- A Gene Encoding a WD40 Domain Containing Protein with Unknown Function; Betreuer: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Molekularbiologie, MHH

Pacher, Martin (m, L, Österreich); Transdifferentiation of Human Fibroblasts to Hepatocyte-Like Cells by Transcription Factors; Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med), TwinCore, MHH

Roa Lara, Angelica (w, L, Kolumbien); Generation of Bioartificial Cardiac Tissue Based on Non-Human and Human Primate Pluripotent Stem Cells-Derived Cardiomyocytes; Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.) LEBAO, MHH

Schmeckebier, Sabrina (w, L, Deutschland); Differentiation of Embryonic Stem Cells into Type II Alveolar Epithelial Cells; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO, MHH

Abschlussprüfungen 21. Juni 2013

Christel, Anne (w, N, Deutschland); Functionalization of nanoporous silica nanoparticles for variable applications in nanomedicine; Betreuer: Behrens, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Anorganische Chemie, LUH

Hämmerle, Reinhard (m, L, Österreich); A Humanized Transplantation Model for the Assessment of Viral Vectors in Human Hematopoietic Cells; Betreuer: Modlich, Ute (Dr. vet. med., PhD) / Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), beide Abteilung Experimentelle Hämatologie, MHH

Heinemann, Dag (m, L, Deutschland); Nanoparticle-Assisted Cell Perforation and Transfection Using Ultrashort Laser Pulses; Betreuer: Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Angewandte Optik, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Lee, Chun-Wei, (m, L, Taiwan); Functional Analyses of Foxp3+ Regulatory T Cells and MicroRNA-181a in Experimental Graft-versus-Host Disease; Betreuer: Könecke, Christian (Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzell-

transplantation / Institut für Immunologie, MHH

Maeda, Daniel (m, L, Tansania); Generation of expandable hepatic cells upon differentiation from induced pluripotent stem cells; Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI

Monica, Jara-Avaca, (w, L, Deutschland); The SK-channel agonist EBIO mediates cardiomyocyte enrichment and subtype shift via

lineage-selective survival of human pluripotent stem cell derivatives; Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LBAO, MHH

Schlahsa, Laura, (w, L, Deutschland); Enhancing the anti-leukaemic effector function of cellular therapy products for haematopoietic stem cell transplantation; Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2008

Regulation of Macrophage Maturation by Notch Signalling

■ Projektleiter: Krishnasamy, Kashyap (m, L, Indien); Betreuer: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Generation of Cystic Fibrosis patient-specific Induced Pluripotent Stem Cells and Genetic Engineering for Cellular Therapies and Medical Research

■ Projektleiter: Merkert, Sylvia (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LBAO

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Differentiation of Mouse and Human Embryonic Stem Cells into Insulin-Producing Cells

■ Projektleiter: Diekmann, Ulf (m, L, Deutschland); Betreuer: Naujok, Ortwin (Dr. rer. nat.) / Lenzen, Sigurd (Prof. Dr. med.), beide Inst. für klinische Biochemie

Targeted Genome Modification in Patient-Derived Hematopoietic Stem Cells

■ Projektleiter: Dreyer, Anne-Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.), Zentrale Einrichtung Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Patients with Hereditary Immune Defects

■ Projektleiter: Kühle, Johannes (m, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD) Abt. für Experimentelle Hämatologie / Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), Abt. für Experimentelle Hämatologie und Präsident der MHH

Regulation of Lymphocyte Differentiation Through microRNA

■ Projektleiter: Regelin, Malte (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.), Inst. für Immunologie

Role of epigenetic instability in the transformation of human mammary epithelial cells

■ Projektleiter: Rößler, Jessica (w, L, Deutschland); Betreuer: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Pathologie

Genetic Determinants for Lung Remodelling and Lung Reconstitution in the Context of Childhood Asthma

■ Projektleiter: Schieck, Maximilian (m, L, Deutschland); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Regensburg

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Production and Characterization of hTFPI Transgenic Pigs and TF Knock-Down Pigs for Xenotransplantation Research

■ Projektleiter: Ahrens, Hellen (w, V, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Inst. für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Generation and Genetic Correction of X-SCID Patient-Derived iPS Cells

■ Projektleiter: Al-Zu'bi, Jamal (m, L, Jordanien); Betreuer: Cathomen, Toni (Prof., Dr. phil.), Zentrale Einrichtung

Transfusionsmedizin , Universitätsklinikum Freiburg

Generation of HLA Universal Platelets: Functional Tests Using a Humanized Mouse Model and Production of Platelets in Large Scale

■ Projektleiter: Antarianto, Radiana (w, M & L, Indonesien); Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Inst. für Transfusionsmedizin

The effect of the immunomodulatory HCMV protein US3 on Tapasin mediated Antigen Presentation to Avoid CTL recognition

■ Projektleiter: Badrinath, Soumya (w, L, Indien); Betreuer: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Inst. für Transfusionsmedizin

Electrophysiological Properties of Transplantable Stem Cell-Derived Artificial Cardiac Tissue Allowing Efficient Coupling to the Host Myocardium

■ Projektleiter: 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)

■ Projektleiter: Buddaseth, Salma (w, L, Indien); Betreuer: Huyton, Trevor (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Inst. für Transfusionsmedizin

Fusions betnctional Interacween Mesenchymal Stem Cells and NK Cells

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Fekete, Nora (w, L, Ungarn); Betreuer: Bock, Michael (Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

Discovery of Genes Enhancing the Competitive Fitness of Hematopoietic Cells

■ Projektleiter: Ha, Teng-Cheong (m, L, Malaysia); Betreuer: Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), Abt. Experimentelle Hämatologie und Präsident der MHH

Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells into Alveolar Epithelial Cells

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Konze, Sarah (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Inst. für Zelluläre Chemie

Functional Surfaces for Tissue Engineering

■ Projektleiter: Koroleva, Anastasia (w, I, Russland); Betreuer: Scheper, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Technische Chemie, LUH

Establishment of Conditionally Immortalized Hepatic Cells

■ Projektleiter: Lipps, Christoph (m, I, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Immunantwort und Immunintervention, HZI

The Role of microRNAs in Hepatic Differentiation of Murine and Human Embryonic Stem Cells

■ Projektleiter: Möbus, Selina (w, L, Deutschland); Betreuer: Cantz, Tobias (PD 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

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: 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)

■ Projektleiter: Ackermann, Mania (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Role of miRNA in Controlling Lymphoid Development

■ Projektleiter: Blume, Jonas (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.), Inst. für Immunologie

Cell Encapsulation in Polymer Fibres and Micro-Particles Using High Voltage Processing

■ Projektleiter: Gryshkov, Oleksandr (m, N, Ukraine); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Multipotentiality of Human Liver Stem Cells

■ Projektleiter: Guttierrez 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

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Kohlscheen, Saskia (w, L, Deutschland); Betreuer: Modlich, Ute (Dr. vet. med., PhD), Paul-Ehrlich-Institut in Langen / Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Development of a Vascularized Myocardial Construct for Restoration of Cardiac Muscle

■ Projektleiter: Manikowski, Dominique (w, L, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

Self-Assembling Bioactive Nanofibres Designed to Target Neovascularization Enhance Ischemic Tissue Repair

■ Projektleiter: Menon, Akshay (m, L, Indien); Betreuer: Tongers, Jörn (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Analysis of Aberrant Glycosylation of Patient Specific iPSCs

■ Projektleiter: Müller, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Inst. für Zelluläre Chemie

Tracing Transient Stages of Hematopoietic Disorders Using iPSC Technology

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: 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)

■ Projektleiter: Schreder, Alina (w, L, Deutschland); Betreuer: Könecke, Christian (Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation / Inst. für Immunologie

Ex vivo and in vivo Pdx1 mediated Transprogramming of Liver Cells into Insulin Producing Cells

■ Projektleiter: Stückemann, Viola (w, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE /Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD), Abt. Experimentelle Hämatologie

Thermal Fingerprinting of Matrix Implants

■ Projektleiter: Wang, Shangping (w, I, China); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

LINE1-mediated Retrotransposition in Human Pluripotent Stem Cells: Consequences for Genomic Stability of hES and hiPS Cells and its Derivatives

■ Projektleiter: Witthuhn, Anett (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Investigation of Epigenetic Changes Caused by Cryopreservation Procedures

■ Projektleiter: Chatterjee, Anamike (w, L, Indien); Betreuer: Hofmann, Nicola (Dr. rer. nat.) / Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), beide Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Generation of multi-transgenic human iPS cell lines using TALEN-based transgene integration

■ Projektleiter: Engles, Anna Lena Friederike (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Telomere Biology and Chromosomal Instability in MDS

■ Projektleiter: Farid, Marwa (w, M, Ägypten); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.) / Sharma, Amar D. (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Vector-Host Interactions in Gene Therapy

■ Projektleiter: Geis, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD) Inst. für Experimentelle Hämatologie / Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Inst. für Experimentelle Hämatologie und Präsident der MHH

Development of a Tissue-Engineered Annuloplasty Ring for AV Valve Reconstruction

■ Projektleiter: Granados, Marisa (w, I, Mexiko); Betreuer: Korossis, Sotiris (PhD), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Utilizing miRNA Polycistrons to Overcome the Quiescence of Hematopoietic Stem Cells

■ Projektleiter: Keihani, Sarva (w, L, Iran); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (Dr. med.), Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie

Cryopreservation of Human Cells and Tissues Under Controlled Laser Induced Nucleation

■ Projektleiter: Lauterböck, Lothar (m, I, Österreich); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Hematopoietic Differentiation of Pluripotent Cells: Role of miRNAs During Forced Differentiation

■ Projektleiter: Liebhaber, Steffi (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Regulation of myocardial healing by the cardiomyocyte transcription factor GATA4

■ Projektleiter: Malekmohammadi, Mona (w, L, Iran); Betreuer: Heineke Jörg (Prof. Dr. med.) Klinik für Kardiologie und Angiologie

Genetically Engineered Allogeneic T-cell Precursors Derived from Cord Blood for Effective Antiviral and Anti-Leukemic Treatment Options

■ Projektleiter: Moraw, Natali (w, L, Deutschland); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Transfusionsmedizin

Hematopoietic cell and induced pluripotent stem cell (iPSC)-based gene therapy of CSFRIIβc-deficient Pulmonary Alveolar Proteinosis in a murine disease model

■ Projektleiter: Mucci, Adele (w, L, Italien); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Coaxial electrospinning of fibers as process to encapsulate cells, proteins and nanoscale particles

■ Projektleiter: Repanas, Alexandros (m, P, Griechenland); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Influence of cryopreservation procedures on epigenetic regulation in stem cells

■ Projektleiter: Saha, Debapriya (w, L, Indien); Betreuer: Hofmann, Nicola (Dr. rer. nat.) / Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), beide Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Molecular dissection of liver fibrosis in mice

■ Projektleiter: Tsay, Hsin-Chieh (w, L, Taiwan); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.) / Sharma, Amar D. (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Differentiation of human induced pluripotent stem (iPS) cells into airway epithelial cells

■ Projektleiter: Ulrich, Saskia (w, L, Deutschland); Betreuer: Mauritz, Christina (Dr. med. vet.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Role of long non-coding RNAs in cardiac disease

■ Projektleiter: Viereck, Janika (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), Inst. für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Isolation and scalable culture of Cardiovascular progenitor cells (CVPs) from human Pluripotent Stem Cells

■ Projektleiter: Bolesani, Emiliano (m, L, Italien); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) LEBAO

Mechanisms of UCOE-mediated transgene stabilisation in pluripotent stem cells and their progeny

■ Projektleiter: Fritsch, Jessica (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.) REBIRTH

Immunological analysis of xenoantigen reduced matrices suited for tissue engineering in humanized mouse models

■ Projektleiter: Goecke, Tobias (m, M, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. rer. nat.), LEBAO

Generation of disease-specific iPSCs and development of transgenic reporter lines for cystic fibrosis disease modelling and drug

■ Projektleiter: Götz, Madline (w, I, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Hematopoietic cell based gene therapy strategies for congenital Pulmonary Alveolar Proteinosis

■ Projektleiter: Hetzel, Miriam (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.) REBIRTH

GNOME Laser transfection

■ Projektleiter: Kalies, Stefan (m, N, Deutschland); Betreuer: Meyer, Heiko (Dr.-Ing.) / Ertmer, Wolfgang (Prof. Dr. rer. nat.), beide Biomedizinische Optik, LZH

Controlled human Pluripotent Stem Cells culture in bioreactors

■ Projektleiter: Kropp, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) LEBAO

Safety improved pluripotent stem cell-based gene therapy utilizing TALEN technology and suicide genes

■ Projektleiter: Kuhn, Alexandra (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.) REBIRTH

Modulation of protein de-/ acetylation as therapeutic option to target myeloid differentiation and malignant transformation

■ Projektleiter: Kuznetsova, Inna (w, M, Russland); Betreuer: Skokowa, Julia (Prof., PhD), Kinderheilkunde, Niedersachenprofessur für Molekulare Hämatopoese

Isolation, differentiation and characterization of vascular cells obtained from various autologous tissue sources for the generation of capillary structures to pre-vascularize tissue engineered vascular prostheses

■ Projektleiter: Lau, Skadi (w, L, Deutschland); Betreuer: Böer, Ulricke (Dr. rer. nat.) / Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Production of chimeric pigs with humanized cardiomyocytes or hepatocyte

■ Projektleiter: Mall, Eva Maria (w, L, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Inst. für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Trophoblast-based induction of peripheral immunological tolerance towards pluripotent stem cell derivatives

■ Projektleiter: Malysheva, Svitlana (w, L, Ukraine); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Molecular characterization of human pluripotent stem cells grown in suspension culture

■ Projektleiter: Möller Hanna (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Inst. für Zelluläre Chemie

Immune responses against cancer, hematopoietic stem cells and iPSC/teratomas mediated by the Wilms' Tumor antigen 1

■ Projektleiter: Rios Camacho, Julio (m, L, Kolumbien); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer.nat.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Investigation of the role of pericytes for vascularization in the in vitro model of bioartificial cardiac tissue formation from human iPSC-derived cardiovascular cell types

■ Projektleiter: Szepes, Monika (w, L, Ungarn); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), LEBAO

Zebrafish Endocardial Differentiation

■ Projektleiter: Tafazzoli, Aylar (w, L, Iran); Betreuer: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Molekular Biologie

Generation of airway stem cells from human pluripotent stem cells

■ Projektleiter: Weinreich, Sandra (w, L, Deutschland); Betreuer: Mauritz, Christina (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Preservation of living cells in the dry state

■ Projektleiter: Zhang, Miao (w, L, China); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.) Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing

- **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. Andrej Kral
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Lenarz
- **Koordination:** Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Tel.: 0511/532-7265 E-Mail: kaiser.odett@mh-hannover.de www.neuroprostheses.com/AuditorySciences/Main.html

Forschungsprofil

Mit dem Wintersemester 2013 startete das internationale und interdisziplinäre Promotionsprogramm „Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing“. Es wurde im Rahmen des Exzellenzclusters der DFG „Hearing 4 all“ konzipiert, welches ein gemeinsames Cluster der Universität Oldenburg (UOL), MHH und Leibniz Universität (LUH) darstellt. Integriert ist das Programm in Oldenburg in die Graduiertenschule „Naturwissenschaft und Technik“ (OLTECH), seitens der LUH in die Graduiertenakademie und seitens der MHH in die Hannover Biomedical Research School (HBRS). Die Studierenden stammen aus Graduierten-Programmen der DFG und der Förderung des Landes, hauptsächlich jedoch aus dem Exzellenzcluster.

Das Ziel des PhD-Programms ist es, exzellente und motivierte Nachwuchswissenschaftler sowohl für die Institutionen des Exzellenzclusters als auch für die internationale Hörforschung und deren Anwendungen in der Industrie auszubilden. Diese werden in einem offenen und kreativen Umfeld an die Lösungen wissenschaftlicher Fragestellungen herangeführt und erhalten darüber hinaus eine fundierte Ausbildung im Bereich der Hör-Diagnostik, der Hör-Systeme und der Entwicklung von Hör-Hilfen. Durch die Interdisziplinarität der Ausbildungsinhalte können wir Spezialisten auf dem Gebiet der Hörforschung ausbilden. Diese werden in der Industrie gesucht. Somit stehen den Absolventen zahlreiche Karrierewege offen.

Im Rahmen des Clusters wird das Programm von der Joint Research Academy (JRA) geleitet und erstreckt sich i.d.R. über drei Jahre. Aus der Führung durch die JRA ergibt sich, dass die Lehre sowohl durch Institute und Abteilungen der MHH, der LUH als auch der UOL geleistet wird. Dadurch ist eine strukturierte und umfassende Ausbildung auf dem Gebiet des Expertenwissens in Hörwissenschaften gewährleistet. Durch die Integration in die Graduiertenschulen/-akademien der jeweiligen Standorte ist die Vermittlung zusätzlicher Fertigkeiten, wie zum Beispiel durch das Angebot von soft-skill Kursen, gegeben. Aber auch durch Teilnahme an Konferenzen und Journal clubs schulen die Kommunikations- und Präsentationsfähigkeiten der Studierenden. Ein Großteil des Programms wird individuell mit Hilfe von Wahlfächern zugeschnitten. Die Teilnehmerzahl pro Jahrgang ist zu Beginn auf unter 20 begrenzt. Das PhD-Programm „Auditory Sciences“ baut auf dem vom MWK geförderten PhD-Programms „Funktion und Pathophysiologie des Auditorischen Systems“ („Hören“) auf, das seit 2009 erfolgreich zusammen mit der Universität Oldenburg betrieben wird und in Hannover am Zentrum für Systemische Neurowissenschaften (ZSN) der HGNI an der TiHo angegliedert ist.

Struktur des Promotionsprogramms

Das Programm umfasst 3 Jahre. Während dieser Zeit sind mindestens 300 Stunden Teilnahme an Kursen und Seminaren vorgesehen [Abbildung 1]. Die Pflichtkurse werden jährlich, i.d.R. in Form von Block- oder Wochenkursen, angeboten und umfassen insgesamt 145 Stunden. Die Wahlpflichtkurse finden bei ausreichendem Interesse seitens der Studenten statt und umfassen 155 Stunden. Von den 155 Stunden müssen 60 Stunden als Methoden- bzw. soft skill Kurse aus

dem Angebot der HBRS (im Fall der MHH) belegt werden. Des Weiteren ist die aktive Teilnahme an zwei Kongressen innerhalb der drei Jahre vorgesehen.

Einmal jährlich findet ein internes retreat statt, welches den aktuellen Stand der Projektarbeit sowie einen Zwischenbericht beinhaltet. Nach maximal 18 Monaten des Studiums findet eine Zwischenprüfung statt.

Eine Meldung zur finalen Prüfung ist nur zulässig, wenn der Student die erfolgreiche Teilnahme an mind. 300 Stunden an Kursen/Seminaren und drei internen retreats vorweisen kann. Des Weiteren muss der Student die Zwischenprüfung bestanden haben und eine von ihm verfasste wissenschaftliche Arbeit vorlegen können. Abgeschlossen kann das Programm mit einem Ph.D. oder Dr. rer. nat., wenn ein Naturwissenschaftlicher Hintergrund gegeben ist.

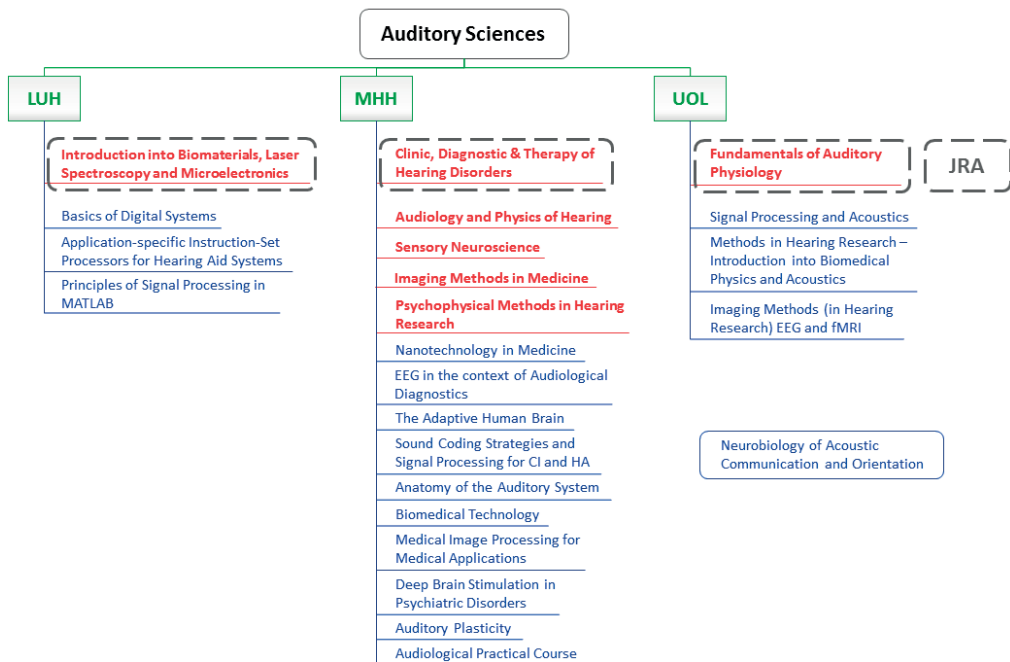


Abb. 1: Struktur des Programms. Pflichtfächer in rot, Wahlpflichtfächer in blau. Pflichtprogramm der JRA ist mit unterbrochenen Linien eingerahmt.

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Effects of electrical stimulation on cell based treatment in cochlear implant therapy

■ Projektleiter: Hoffmeister, Malte (m, M.Sc., Deutschland) Betreuer: Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr. med.), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, MHH

Development of biohybrid electrodes

■ Projektleiter: Irrum, Shehla (w, M.D., Syrien) Betreuer: Warnecke, Athanasia (PD Dr. med.), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, MHH

Audio-visual integration in cochlear-implant users

■ Projektleiter: Kantzke, Christoph (m, M.Sc., Deutschland) Betreuer: Sandmann, Pascale (Prof. Dr. sc. nat.), Neurologische Klinik, MHH

Functional characterisation of the central hearing system by emission tomography

■ Projektleiter: Mamach, Martin (m, M.Sc., Germany) Betreuer: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH

Cochlear implantation in the aging auditory system

■ Projektleiter: Schierholz, Irina (w, M.Sc., Deutschland) Betreuer: Sandmann, Pascale (Prof. Dr. sc. nat.), Neurologische Klinik, MHH

Coupling Within The Cortical Column: Effects Of Congenital Deafness

■ Projektleiter: Yusuf, Prasandhya Astagiri (m, Indonesien) Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Inst. für Audioneurotechnologie (VIANNA); MHH

Internationales PhD-Programm Epidemiologie

- **Sprecher:** Prof. Dr. Gérard Krause
- **Koordination:** Dr. Jördis Ott / Dr. Stefanie Castell

Tel.: 0531/6181-3100, 0531-6181-3115 • E-Mail: phd-epidemiology@helmholtz-hzi.de • www.helmholtz-hzi.de/de/karriere/phd_studiengang_epidemiologie/ziele/

Forschungsprofil

Der strukturierte PhD-Studiengang „Epidemiologie“ wird seit 2013 im Rahmen der HBRS angeboten und ist derzeit der einzige in Epidemiologie in Deutschland. Der Promotionsstudiengang wird von der Abteilung Epidemiologie des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) betrieben und bietet durch zahlreiche Forschungsprojekte und Zugang zum epidemiologischen Labor der Abteilung und zu einem Studienzentrum der Nationalen Kohorte vielfältige Möglichkeiten, epidemiologische Forschungsprojekte durchzuführen.

Die Doktorand/-innen werden dahingehend ausgebildet, dass sie epidemiologische Studien eigenständig initiieren und durchführen und alle Aspekte der Guten Epidemiologischen Praxis umsetzen. Mit der erworbenen Expertise können evidenz-basierte und wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zu Krankheitsgeschehen, Krankheitslast und zu Kausalzusammenhängen generiert werden, welche Public Health Relevanz haben.

Neben detailliertem inhaltlichem Wissen zu Studiendesign, erweiterter Datenanalyse und Ergebnisinterpretation werden generelle Kenntnisse zu Ethik, Datenschutz und Finanzierung epidemiologischer Forschung vermittelt. Durch die Bearbeitung eines Forschungsprojektes sind die Studierenden aktiv in das jeweilige epidemiologische Forschungsumfeld integriert.

Die Unterrichtsmodule bestehen aus Vorlesungen, Seminaren und Übungen, welche durch Wissenschaftler/-innen des HZI unterrichtet werden. Des Weiteren nehmen Studierende an Lehrangeboten und Symposien der HZI Grad School (z.B. Good Scientific Practice), der HBRS und anderer Institute der MHH sowie an externen Summer/Winter Schools teil.

Aktuelle Entwicklungen

Innerhalb der ersten drei Monate seit Beginn des Programms gingen 17 Anfragen aus über zehn Ländern und 14 konkrete Bewerbungen über das online Bewerbungssystem des HZI bzw. direkt (z.B. an die email-Adresse phd-epidemiology@helmholtz-hzi.de) ein. Die Teilnahme am Programm ist entweder im Rahmen einer internen oder externen Promotionsstelle, eines Promotionsstipendiums oder in Eigenfinanzierung möglich. Sieben Promovierende wurden bis Dezember 2013 in das Programm aufgenommen.

Durch den erstmaligen Beginn des Programms im Oktober 2013 ist eine Aufnahme fortlaufend im Folgejahr möglich. Von den derzeit sieben Promovierenden forschen fünf primär in den Einrichtungen des HZI, ein Promovend am Robert Koch-Institut und eine Promovendingin an der Medizinischen Hochschule Hannover. Unter den Promovierenden sind fünf Nationalitäten vertreten, zwei Promovierende sind männlich und fünf weiblich.

Struktur des Promotionsstudienganges

Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt, Unterrichtssprache ist Englisch. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden als Kompaktkurse in Modulform unterrichtet. Die Module sind unterteilt in Pflichtveranstaltungen, Wahlfächer sowie interdisziplinäre Fortbildungen (z.B. Soft Skill Kurse). Die Wahlmodule und interdisziplinären Kurse werden gemäß individuellen Ausbildungszielen des Promovenden und in Bezug auf das jeweilige Promotionsprojekt zusammengestellt.

Forschungsprojekt und Feldarbeit

Jeder Promovend arbeitet an einem eigenen epidemiologischen Forschungsprojekt, welches entweder als eigenständige Studie oder als integrierte Teilstudie eines größeren Projekts organisiert ist. Im Rahmen des Begleitprogramms ist epidemiologische Feldarbeit im Rahmen einer mehrwöchigen strukturierten Mitarbeit im Studienzentrum möglich.

Betreuung

Jeder Promovend wird von einem Haupt- und i.d.R. einem oder mehreren Ko-/und Junior-Betreuern fachlich und fachübergreifend betreut. Nach einem Auftaktgespräch, in welchem mit dem Hauptbetreuer und der Studiengangskoordination individuelle Ausbildungsziele in die Studiengestaltung aufgenommen werden, finden regelmäßige Treffen mit den Betreuern sowie mindestens einmal jährlich ein Treffen des Promotionskomitees statt, um den aktuellen Stand des Projektes sowie das weitere Vorgehen zu präzisieren.

Kongresse

Im Laufe des Programms nimmt jede/-r Student/-in an mindestens zwei Kongressen mit eigenen Beiträgen teil und beteiligt sich am jährlichen PhD-Retreat der HZI Grad School. Die aktive Teilnahme an Journal Clubs sowie die dreimalige Präsentation von Veröffentlichungen im Rahmen der Journal Clubs bildet eine weitere Komponente des Programms.

Zielgruppe

Der Studiengang richtet sich an Interessenten mit einem abgeschlossenen Studium in einem Studienfach mit (bio-)medizinischem oder gesundheitswissenschaftlichen Bezug, vor allem an Epidemiologen/-innen (MSc), Gesundheitswissenschaftler/-innen, Humanmediziner/-innen, Veterinär-mediziner/-innen, Biologen/-innen, Mathematiker/-innen, Statistiker/-innen, Ökotrophologen/-innen, Ökonomen/-innen und Soziologen/-innen. Bei Kandidaten ohne primären Bezug zur Epidemiologie sind Vorkenntnisse, z.B. Berufserfahrung oder eine qualifizierte Weiterbildung im Bereich Epidemiologie Voraussetzung für die Aufnahme in das Programm.

Abschluss

Der zu erwerbende Abschluss ist ein PhD oder gegebenenfalls Dr. rer. nat.

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Secondary longitudinal analysis of the data of the OptiBIRTH study

■ Projektleiter: Grylka-Baeschlin, Susanne; Betreuer: Groß, Mechthild (PD Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH

Mathematical modeling to estimate the impact of vaccination programs

■ Projektleiter: Horn, Johannes; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof.Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Isoniazid Preventive Therapy for the Prevention of HIV-associated Tuberculosis: clinical and epidemiological facts for shaping an evidence-based strategy in Germany

■ Projektleiter: Basel, Karo; Betreuer: Haas, Walter (PD Dr.), Robert Koch-Institut, Berlin

Epidemiology of methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the general population of Braunschweig, Germany

■ Projektleiter: Mehraj, Jaishri; Betreuer: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Abt. für Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Online methods for the investigation of the epidemiology of infectious diseases

■ Projektleiter: Rübsamen, Nicole; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Prevalence of Hepatitis with focus on hard- to- reach populations

■ Projektleiter: Schweitzer, Aparna; Betreuer: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Feasibility of a symptom diary and parent collected swabs to capture acute respiratory and gastrointestinal infections in German children

■ Projektleiter: Zoch, Beate; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

International Training Network Towards Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery (TECAS)

- **Sprecher:** Dr. Sotirios Korossis
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Axel Haverich
- **Koordination:** Eirine Chatzigeorgiou

Tel.: 0511-532-8258 • E-Mail: doctoral.academy@mh-hannover.de • doctoralacademy.mh-hannover.de

Forschungsprofil

TECAS - Towards Tissue Engineered Solutions in Cardiovascular Surgery Marie Curie Initial Training Network

Overview

The TECAS-ITN is a Marie Curie Initial Training Network, which is coordinated by Dr Sotiris Korossis (MHH-HTTG) and was funded in 2013 with €3.5 million by the People Programme (Marie Curie Actions) of the European Union's 7th Framework Programme FP7/2007-2013/ under REA grant agreement n°317512. The TECAS-ITN comprises 5 academic full partners, including Hannover Medical School, RWTH Aachen University, Eindhoven University of Technology, University of Padua and University of Patras, as well as a private company (Corlife oHG, Germany). In addition to the full partners, the TECA-ITN collaborates with a number of associated partners, including the British Standards Institute, Regener8 and the private companies 3T GmbH and ROWIAK GmbH.

The TECAS-ITN European Doctoral Academy in Regenerative Engineering integrates the major European contributors in the field of cardiovascular tissue engineering (TE) and regenerative medicine (RM), generating a coherent framework of expertise that facilitates the training and career development of 13 early stage researchers (ESRs). In particular, the TECAS- ITN focuses on the clinical needs of cardiac valve replacement/repair, myocardium reconstruction and patch graft angioplasty of the great blood vessels, with a view to developing the underpinning expertise and technology that will be required to manufacture functional TE cardiovascular implants for clinical use in the near future. The projects of the TECAS-ITN span over the intersectorial innovation pipeline of a number of TE products and technologies from basic science to translational research and beyond. The strategy of the TECAS ITN involves the use of functionalised 3D scaffolds, which have been seeded with either differentiated stromal cells or adult mesenchymal stem cells derived from the intended recipient, and either physically conditioned in the laboratory in bioreactors, with a view to producing biological and biomechanical functionality of the graft prior to implantation, or used unseeded with a view to attracting endogenous cell colonisation after implantation.

The strategic priority of the TECAS-ITN is to enable its Fellows to develop their research performance, multidisciplinary, intersectorial skills, employability, professionalism and engagement with society. In addition to training-through-research, the Fellows are trained in complementary skills, and industrial and clinical methodologies used in the area of cardiovascular TE and beyond, giving them an all-round training to prepare them equally for employment in the industry (cardiovascular implant, stem cell, TE companies), academia, clinical sector, transplant services, and regulatory and standardisation agencies.

Recent Developments

During the first year of the project, the activities of the Participating Institutions were focused on establishing the Network. Along these lines, the website of the TECAS-ITN was constructed (<http://doctoralacademy.mh-hannover.de>).

de/), and 2 non-research personnel, the Research Manager and the Industrial Liaison Officer, were recruited for the administrative support of the TECAS-ITN.

The recruitment of the ESRs was implemented in two cohorts and the response exceeded expectations as 508 applications from 68 countries were received. Following the implementation of a central processing strategy, 13 students (7 females and 6 males) representing 8 nationalities were recruited by November 2013.

The Kick-Off Meeting of the Network was held in December 2013, at MHH while the 1st Focused Symposium was organized in August 2013 in the 19th Congress of the European Society of Biomechanics (Patras, Greece).

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Molecular biomechanics of α -actin remodelling (ESR1)

■ Projektleiter: Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Betreuer: Bouten, C. (Prof.), Eindhoven University of Technology, Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University, Gerosa, G. (Prof.), University of Padua, Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras

Experimental investigation of α -actin remodelling (ESR2)

■ Projektleiter: Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School, Bouten, C. (Prof.), Eindhoven University of Technology, Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University, Gerosa, G. (Prof.), University of Padua

Evaluation of non-destructive online markers for tissue development (ESR3)

■ Projektleiter: Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Petra, M. (Dr.), RWTH Aachen University; Harder, M. (Dr.), Corlife oHG; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua

In vitro calcification models for cardiovascular scaffolds (ESR4)

■ Projektleiter: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School, Missirlis, Y. (Prof.), University of Patras, Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University, Gerosa, G. (Prof.), University of Padua

Anticalcification treatments for TE scaffolds (ESR5)

■ Projektleiter: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School, Koutsoukos, P. (Prof.), University of Patras, Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University, Harder, M. (Dr.), Corlife oHG

Development of cell-seeded TE valves using decellularised valvular scaffolds (ESR6)

■ Projektleiter: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Betreuer: Hilfiker, A. (Dr.), Hannover Medical School, Harder, M. (Dr.), Corlife oHG, Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology, Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras

Development of a decellularised pericardium percutaneous heart valve (ESR7)

■ Projektleiter: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School, Iop, L. (Dr.) University of Padua, Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University, Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology

Investigation of the growth and calcification potential of fibrin gel-based TE valves in vivo (ESR8)

■ Projektleiter: Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Betreuer: Mela, P. (Dr.), RWTH Aachen University, Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology, Gerosa, G. (Prof.), University of Padua, Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras

Development of a vascularised TE myocardial patch (ESR9)

■ Projektleiter: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Betreuer: Hilfiker, A. (Dr.), Hannover Medical School, Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University, Gerosa, G. (Prof.), University of Padua, Baaijens, F. (Prof.),

Eindhoven University of Technology

Development of a pattern recognition method for quality testing of TE scaffolds and constructs (ESR10)

■ Projektleiter: Harder, M. (Dr.), Corlife oHG; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School, Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University, Gerosa, G. (Prof.), University of Padua, Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology

Preservation methods for cell-seeded TE cardiovascular grafts (ESR11)

■ Projektleiter: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School, Aguiari, P. (Dr.), University of Padua, Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University, Harder, M. (Dr.), Corlife oHG

Preservation and sterilisation of decellularised TE scaffolds (ESR12)

■ Projektleiter: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School, Iop, L. (Dr.) University of Padua, Harder, M. (Dr.), Corlife oHG, Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras

Assessment of the durability of valvular scaffolds for clinical use (ESR13)

■ Projektleiter: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School, Dougenis, D. (Prof.), Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology, Gerosa, G. (Prof.), University of Padua

Sonderforschungsbereich 587:

Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Gesine Hansen

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Tel.: 0511/532-9840/9138 • E-Mail: sfb587@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb587.html

Forschungsprofil

Beim lebensnotwendigen ständigen Gasaustausch mit Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe nimmt die Lunge gleichzeitig mikrobielle Erreger, Allergene und Schadstoffe auf. Die große Kontaktfläche als Barriere zur Außenwelt ist u. a. durch verschiedene Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems geschützt. Die dramatische Zunahme allergischer Erkrankungen wie dem Asthma bronchiale sowie die pathophysiologischen Mechanismen von Infektion bzw. Infektionsabwehr ist erst in Ansätzen verstanden. Da die Kenntnis der Pathophysiologie die Grundlage für eine rationale Therapie und Prophylaxe darstellt, sind die normalen und fehlgeleiteten Immunreaktionen bei Infektionen und Allergien der Lunge die zentralen Fragestellungen in diesem Sonderforschungsbereich.

Im Projektbereich A (TP A01 - TP A16) stehen verschiedene Bakterien mit Lungentropismus wie *Streptococcus suis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium 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 (TP B01 - TP B18) 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 Allergienentstehung in der Lunge und den drainierenden Lymphknoten untersucht.

Ein Charakteristikum dieses SFB ist die eingesetzte Methodenvielfalt, die an isolierten Erregern, Zellkulturen, im Tiermodell an Labornagern und veterinärmedizinisch relevanten Spezies bis zu Untersuchungen an Probanden und an Asthma erkrankten Patienten unter hoch standardisierten Bedingungen erfolgt und somit Fragestellungen translational bearbeitet. Das gemeinsame Ziel des SFB ist es, ein besseres Verständnis der Pathobiologie von Infektionen und Allergien der Lunge zu erarbeiten, um damit neuartige und verbesserte Prophylaxe und Therapieoptionen zu entwickeln. Die luftleitenden Abschnitte der Lunge (Trachea, Bronchien) und der Bereich des Gasaustausches (Alveolen) haben einen für die Atmung wichtigen Wandaufbau, der aber gleichzeitig vor eingeatmeten Erregern und Allergenen schützen und protektive Immunantworten auslösen soll. Eine Fehlsteuerung kann allergische Reaktionen wie Asthma bronchiale auslösen.

Zur Bearbeitung dieser klinisch komplexen, aber wichtigen Thematik haben sich verschiedene international ausgewiesene Arbeitsgruppen im Raum Hannover zum SFB 587 zusammengeschlossen: Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo), das Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), das Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI), und das kürzlich gemeinsam mit der MHH gegründete Institut für experimentelle und klinische Infektionsforschung (TWINCORE) in unmittelbarer Nähe zur MHH. Der SFB 587 wurde im März 2009 begutachtet und die 3. Förderperiode wurde für vier Jahre ab dem 1. Juli 2009 von

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 (Institut für Pharmakologie) bewilligt. In 2011 wurden im Februar der gemeinsame Projektantrag B18 von

Prof. Thum (Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien) und Prof. Ochs (Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie) sowie im März der Projektantrag A18 von Prof. Dr. Janciauskiene (Klinik für Pneumologie) zusätzlich bewilligt. Im Jahr 2011 erhielt die Nachwuchsgruppe von Frau Dr. Anna-Maria Dittrich (N01) eine Verlängerung der Förderphase um ein Jahr, die dann im Sommer 2012 erfolgreich abgeschlossen wurde.

Forschungsprojekte

TP A1 Das Fusionsprotein des respiratorischen Synzytialvirus und seine Wechselwirkung mit respiratorischen Epithelzellen

■ Projektleiter: Herrler, Georg (Prof. Dr. rer. nat.); Institut für Virologie, TiHo Hannover

TP A5 Pathomechanismen von Streptococcus suis im Respirationstrakt

■ Projektleiter: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Mikrobiologie, TiHo Hannover und Goethe, Ralph (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Mikrobiologie, TiHo Hannover

TP A9 Funktionelle Charakterisierung neuer Determinanten für die Kolonisation, Invasion und Persistenz von Pseudomonas aeruginosa im Respirationstrakt

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

TP A12 Charakterisierung pulmonaler Infektabwehrmechanismen bei chronischen Lungenerkrankungen

■ Projektleiter: Maus, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH, Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

TP A13 Mechanismen der Latenz und der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleiter: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie, MHH

TP A16 Die Rolle des Komplementsystems bei der Chlamydien-Pneumonie im Mausmodell

■ Projektleiter: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

TP A18 Studien über den Zusammenhang zwischen Alpha1-Antitrypsin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

■ Projektleiter: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH

TP B3 Die Bedeutung homöostatischer Chemokinrezeptoren bei der Wanderung von Immunzellen durch den Respirationstrakt und bei infektiösen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Immunologie, MHH

TP B4 Neuroimmune Interaktion im chronischen Asthma

■ Projektleiter: Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung Atemwegsimmunologie, Fraunhofer-ITEM, Hannover

TP B5 Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH und Klinische Atemwegsforschung, Fraunhofer-ITEM, Hannover

TP B9 Zelluläre Beeinflussung der allergischen Entzündung beim Asthma

■ Projektleiter: Krug, Norbert (Prof. Dr. med.), Immunologie/Allergologie und Klinische Inhalation, Fraunhofer-ITEM, Hannover

TP B10 Analyse der molekularen Zusammenhänge zwischen den C5aR-Fc γ R Aktivierungswegen in der Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), Immunregulation, HZI Braunschweig

TP B14 Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Infektionsimmunologie, TWINCORE Hannover

TP B16 Die Rolle von ORMDL Genen und Genveränderungen bei der Immunantwort der Lunge und der Entstehung von Asthma

■ Projektleiter: Kabisch, 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

■ Projektleiter: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Institut für Pharmakologie, MHH

TP B18 Der Methionin/Threonin-11-Polymorphismus des Surfactantprotein D und sein Einfluss auf den Verlauf von Asthma und Pneumonie

■ Projektleiter: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH, Thum, Thomas (Prof. Dr. med. Dr.), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH

TP N01 Polysensibilisierung - Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleiter: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.), Nachwuchsgruppe, MHH

TP Z2 Lungenfunktionsmessungen

■ Projektleiter: Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Hoymann, Heinz-Gerd (Dr. rer. nat), Atemwegsimmunologie und Atemwegsforschung, Fraunhofer-ITEM, Hannover

TP Z1 Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleiter: 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.sfb599.de

Forschungsprofil

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 Auflösungs geschwindigkeit 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, Dentalimplantaten 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.

Das Konzept, Magnesiumlegierungen als resorbierbare Implantate einzusetzen hat sich als sehr aussichtsreich erwiesen. Durch die Wahl der Legierungszusammensetzung und die Oberflächenbearbeitung und ggf. eine Oberflächenbeschichtung lässt sich das Degradationsverhalten abhängig vom Einsatzgebiet gezielt steuern. Aussichtsreiche klinische Anwendungen sind z.B. ein Nasennebenhöhlenstent (R1), Herzstützgeflechte und Aortenspannen (R7) sowie Osteosyntheseplatten und –schrauben (R6). Biokompatibilitätstest zeigen im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit des Magnesiumwerkstoffs, insbesondere, wenn die Degradation langsam verläuft.

Bei den Dauerimplantaten wurden Mittelohrprothesen (D1), elektrisch stimulierende Hörimplantate (insbesondere Mittelhirnimplantate) (D2), Knieprothesen (D4), Hüftimplantate (D6), Dentalabutments (D8) und steifigkeitsvariable Osteosynthesysteme (D10) betrachtet. Bei den Mittelohrprothesen (D1) wurden erhebliche Fortschritte erzielt in Hinblick auf eine Funktionalisierung der Kontaktfläche zum Knochenrest des Stapes mit dem Wachstumsfaktor BMP2 sowie in Hinblick auf ein Local-Drug-Delivery eines Antibiotikums. Ferner wurde ein mechanisches Modell des Mittelohres erstellt, das eine Simulation der Schalleitungseigenschaften ermöglicht. Bei den elektrisch stimulierten Hörimplantaten (D2) steht die Elektroden-Nervenschnittstelle im Vordergrund. Hier konnte der Nachweis erbracht werden, dass durch eine physikalische Mikrostrukturierung der Oberfläche von Elektrodenmaterialien sowie durch eine chemische oder biologische Funktionalisierung das Anwachsen von Fibroblasten stark zurückgedrängt werden kann, das Anwachsen von Nervenzellen jedoch nicht behindert wird. Für Knieimplantate (D4) ist es durch den Einsatz eines innovativen 5-achsigen Schleifverfahrens unter Verwendung torischer Schleifstifte gelungen, eine Präzisionsbearbeitung für Keramiken zu realisieren, die eine Knieprothese auf Basis einer Keramik-Keramik-Paarung ermöglicht. Auf diese Weise könnten künftig wesentlich verschleißfestere Knieprothesen hergestellt werden. Für Hüftimplantate (D6) wurde unter Einbeziehung von Knochenwachstumsgesetzen ein FE-Modell erstellt, das die Lockerung der Prothese in Abhängigkeit von der Belastung simuliert. Bzgl. der steifigkeitsvariablen Osteosynthesysteme (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.

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 denen 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 Transferprojekte initiiert, die die Umsetzung von Forschungsergebnissen in künftige medizintechnische Produkte stimulieren sollen. Dies betrifft zum einen nanostrukturierte Cochleaimplantate (T2), resorbierbare Interferenzschrauben aus Magnesiumlegierung für die Fixierung von Bändern (T3) sowie innovative Schleifwerkzeuge für das Innenformschleifen komplex geformter Biokeramiken (T4) 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, Th. Lenarz / 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 fünfschichtige 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 von Totalendoprothesen und Implantaten

Projektleitung: B.-A. Behrens / UniHannover-IFUM, C. Stukenborg-Colsman / MHH-Ortho, I. Nolte / TiHo-KKT

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, W.-R. Abraham / HZI

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: C. Müller / MHH-UCH, V. Wesling / TUClausthal-Zellerfeld, 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, 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: Fr.-W. Bach / UniHannover-IW, Th. Lenarz / MHH-HNO, M. Kietzmann / TiHo-PTP

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: J. Reifenrath / TiHo-KKT, P. Wriggers / UniHannover-IKM, H. Windhagen / 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
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-IMP, H. Hauser / HZI, M. Kietzmann / TiHo-PTP
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. Möhwald / 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 (Laufzeit 2011 – 2013)

Projektleitung: G. Paasche / MHH-HNO, B. Chichkov / LZH, Th. 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 (Laufzeit 2011 – 2013)

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.

T4: Innenformschleifen von Biokeramiken (Laufzeit 2012 – 2014)

(B. Denkena / UniHannover-IFW)
Innovative Schleifwerkzeuge für das Innenformschleifen komplex geformter Biokeramiken. Transfer der Erkenntnisse auf den Dentalbereich.

T5: Entwicklung von Methoden zur Herstellung und automatisierten Bearbeitung schädigungstoleranter, gehippter ZrO₂-Keramiken (Laufzeit 2013 – 2016)

Projektleitung: B. Denkena / LUH IFW
Automatisierte Bearbeitung von geeigneter, hipbarer Zirkonoxidkeramik für Dentalanwendungen und Entwicklung einer Methodik zur fertigungstechnologischen Charakterisierung von Dentalkeramiken.

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

Der Sonderforschungsbereich SFB 621 lief nach 11-jähriger Förderung am 30.6.2013 aus. Im Mai 2009 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft einer letztmalig möglichen 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 konnten die Arbeitsplätze für insgesamt 20 Wissenschaftler, 10 technische Angestellte und eine Verwaltungskraft für vier Jahre sichergestellt werden. Zusätzlich wurden von der DFG erfreulicherweise für die letzte Förderperiode erneut Mittel zur Strukturierten Doktorandenausbildung (StrucMed) bewilligt. In diesem Programm erhalten Medizindoktoranden die Möglichkeit, im Rahmen einer strukturierten neunmonatigen Doktorandenausbildung praktische und theoretische Kenntnisse der molekularen Biomedizinforschung zu erwerben und diese mit einer Dissertation abzuschließen. Seit Beginn des StrucMed-Programms haben mehr als 300 Studenten das Forschungssemester erfolgreich durchlaufen. Im Februar fand das siebte StrucMed Abschluss-Symposium statt, in dem die abgeschlossenen Projekte des Projektzeitraumes 2011/2012 vorgestellt und anschließend lebhaft diskutiert wurden.

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 war 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 untersuchten 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 Sonderforschungsbereiches war 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, wurden 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, wurde 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, wurden 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.

A1. Die Funktion der Chemokine bei der Ausbildung der mukosalen Immunität, der Induktion der oralen Toleranz und der Entstehung der Kolitis

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof.Dr., MHH)

A5. Der Beitrag von B-Zellsubpopulationen zur Darm-assoziierten humoralen Immunität

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Bode, Ulrike (Dr., MHH)

A11. Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof.Dr., MHH)

A12. Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung Darmhomöostase.

■ Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof.Dr., MHH)

A13. Foxp3+ Tregs in mukosaler Toleranz: Orte der de novo Induktion und Stabilität unter inflammatorischen Bedingungen.

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof.Dr., Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig)

A14. Untersuchung der Funktion, Spezifität und Migration von gamma delta T-Zellen und ihre Bedeutung für pathologische Prozesse in der intestinalen Mukosa

■ Projektleiter: Prinz, Immo (Dr., MHH)

B5. Proinflammatorische Wirkung der Clostridium difficile Toxine A und B

■ Projektleiter: Gerhard, Ralf (Dr., MHH)

B7. Bedeutung des Oberflächenproteins S für die Enteropathogenität des Virus der übertragbaren Gastroenteritis (TGEV)

■ Projektleiter: Herrler, Georg (Prof.Dr., Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover)

B8. Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Helicobacter hepaticus in murinen Modellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof.Dr., MHH)

B9. Charakterisierung der Durchquerung des Darmepithels durch Yersinia pseudotuberculosis zu verschiedenen Phasen der Infektion

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Strassburg, Christian (Prof.Dr., MHH)

C7. Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleiter: Tümmler, Burkhard (Prof.Dr., MHH)

C8. Membrantopologie des Dünndarms in pathologischen und nicht-pathologischen Zuständen

■ Projektleiter: Hassan, Naim Y. (Prof.Dr., MHH)

C9. Rolle der PDZ-Adaptorproteine der NHERF Familie in der Regulation intestinaler Salztransport und Barrierefunktionen

■ Projektleiter: Seidler, Ursula (Prof.Dr., MHH)

C10. Basolaterale Anionenaufnahmemechanismen des intestinalen Epithels: Pathophysiologische Bedeutung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

■ Projektleiter: Bachmann, Oliver (Dr., MHH)

C11. Genetische und immunologische Analyse chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen im Kindesalter

■ Projektleiter: Klein, Christoph (Prof.Dr., MHH)

C12. Bedeutung von serotonerger Signale bei der Regulation der neuro-immunologischen Interaktionen im Darm unter physiologischen und pathologischen Bedingungen

■ Projektleiter: Ponimaskin, Evgeni (Prof.Dr., MHH)

Z1. Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämmen und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleiter: Hedrich, Hans Jürgen (Prof.Dr., MHH), Bleich, André (Prof.Dr., MHH), Dorsch, Martina (Dr.,MHH)

Z2. Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof.Dr., MHH)

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

Im Mai 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der Einrichtung des SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ zugestimmt. Mitte 2011 wurde eine zweite Förderperiode bis 2015 bewilligt. Für den zweiten Bewilligungszeitraum wurden für 17 Teilprojekte, 2 Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 10,2 Millionen Euro bewilligt.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, eine verbesserte Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplanteder Organe deutlich verbessert werden. Dadurch ergeben sich neue Herausforderungen an die Transplantationsmedizin: Das übergreifende Ziel des SFB 738 ist die Induktion einer gewebsspezifischen Immuntoleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz gegenüber Infektionen und Tumorentstehung. Im Bereich der soliden Organtransplantation stellt das chronische Transplantatversagen eine immer größer werdende Herausforderung dar. Dieses ist dabei nicht nur immunologisch bedingt, sondern auch durch Infektionen, Rekurrenz der Grunderkrankung und mesenchymale Umbauvorgänge gekennzeichnet. Eines der Hauptprobleme der Blutstammzelltransplantation ist die Vermeidung einer Graft-vs.-Host-Erkrankung (GvH) unter Erhalt eines Graft-vs.-Leukämie-Effektes (GvL). Daneben sind auch nach Stammzelltransplantationen Infektionen (insbes. auch durch Cytomegalievirus (CMV)) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht. Aufgrund des Organmangels in der Transplantation solider Organe und neuer zell- und molekularbiologischer Möglichkeiten wird das Spektrum der Transplantationsmedizin zukünftig auch im steigenden Maße Zelltransplantationen und konditionierte Transplantate enthalten. Für die Verbesserung von Geweben und Zellen kommen dazu nicht nur bei zugrunde liegenden genetischen Erkrankungen gentherapeutische Maßnahmen sondern auch alternative Verfahren des Transfers von RNA oder Proteinen zum Einsatz.

Der SFB 738 versucht, sich diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin zu stellen und seinen Beitrag zu leisten. Die Basis des SFB in der MHH stellen die in mehreren Abteilungen stark vertretenen Immunwissenschaften und das umfangreiche Programm klinischer Transplantationen dar.

Der SFB 738 besteht aus drei Projektbereichen

- A) Immunität und Toleranz nach Stammzelltransplantation
- B) Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe
- C) Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung dabei synergetische Ziele in der Erforschung von Immunität und Toleranz, einer Verbesserung der langfristigen Transplantatfunktionen und der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen. Die Umsetzung in der Klinik wird unter anderem auch dadurch gefördert, dass die Mehrheit der teilnehmenden Wissenschaftler aktiv in die Transplantationsprogramme der MHH und die Diagnostik von Transplantatfehlfunktionen involviert ist.

Unser vielfältiger Ansatz erlaubt die Untersuchung verschiedener thematischer Aspekte der Toleranzinduktion und der Optimierung der Transplantatfunktion in Tiermodellen und am Menschen.

Projektbereiche und Teilprojekte:

Projektbereich A: Immunität und Toleranz bei Stammzelltransplantation

Im Projektbereich A werden zentrale Fragen bei Transplantation hämatopoetischer Stammzellen untersucht. Eines der Schlüsselprobleme ist die spezifische Induktion einer effizienten GvL ohne eine unspezifische Alloreaktivität in Form einer GvH auszulösen. Im vorliegenden SFB-Antrag werden verschiedene Ansätze gewählt: Es werden sowohl regulative Einflüsse auf die GvH untersucht, als auch grundlegende Mechanismen und neue molekulare Marker erarbeitet, um GvL von GvH zu separieren. Ein selektives Brechen natürlicher Toleranzmechanismen gegenüber leukämischen Zellen soll die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen ermöglichen.

Projektbereich B: Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe

Im Projektbereich B werden Toleranzmechanismen nach Transplantation solider Organe untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt soll auf regulatorischen T-Zellen (Treg) liegen. Es werden dabei unterschiedliche Aspekte einer Treg-vermittelten dominanten Toleranz am klinischen Material transplantierte Patienten untersucht. Grundlegende immunologische Aspekte regulatorischer T-Zellen in der allospezifischen Immunreaktion werden exemplarisch und kontrolliert in murinen Modellen erforscht. Da Virusreaktivierungen und Neuinfektionen ein übergreifendes Problem in der Transplantationsmedizin darstellen und häufig immunologisch vermittelte Transplantatmalfunktion induzieren, widmet sich ein Projekt der Erforschung CMV-spezifischer Virulenzfaktoren. Zusammengefasst bieten diese Projekte durch neue Erkenntnisse immunregulatorischer Prozesse im transplantierten Organ eine einmalige Möglichkeit, neue tolerogene Therapieverfahren zu entwickeln.

Projektbereich C: Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Im Projektbereich C werden die Grundlagen geschaffen, neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin in angewandten Verfahren weiterzuentwickeln. Dies betrifft neue Konzepte sowohl der Stammzelltransplantation, der Modifikation von Immunzellen als auch der Transplantation differenzierter Zellpopulationen. Letztere (wie z.B. die Gabe von ex vivo generierten Hepatozyten) sollen eine Alternative oder Übergangslösung zur Transplantation solider Organe für ausgesuchte Patienten darstellen. Ferner wird die Bedeutung mesenchymaler Umbauvorgänge in der chronischen Transplantatdysfunktion untersucht.

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung synergistische Ziele: Die Induktion einer gewebsspezifischen Toleranz bei erhaltener Immunantwort gegenüber Pathogenen und Tumoren, die Verbesserung solider und zellulärer Transplantate sowie die Entwicklung neuer molekularer und zellulärer Therapien. Eingebunden in eine der international führenden klinischen Einrichtungen stellt sich der SFB 738 zentralen Fragen der modernen Transplantationsmedizin und möchte innovative Lösungen erarbeiten.



Forschungsprojekte

Proteomics applied to the investigation of tolerance and the pathophysiology of graft-versus-host disease post-allogeneic stem cell transplantation

■ Projektleiter: Mischak-Weissing, Eva (Prof. Dr. med. univ.), 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

■ Projektleiter: Sauer, Martin, Prof. Dr. med., Deutschland

Natural Immune Regulation in Transplantation

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat. hab.), USA

Regulatory micro-RNA-transcription-factor networks in T lineage reconstitution after bone marrow transplantation

■ Projektleiter: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.), Deutschland

Role of regulatory T cells in the development of donor-specific adaptation after clinical organ transplantation

■ Projektleiter: Schwinger, 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

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Deutschland

Antigen-specific tolerance in solid organ transplantation

■ Projektleiter: Jaeckel, Elmar (Dr. med.), Deutschland

Function and spatio-temporal distribution of tolerance-inducing cells during chronic organ rejection

■ Projektleiter: Foerster, Reinhold (Prof. Dr.), Deutschland

Mechanisms of epithelial deterioration in renal allograft rejection

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: Falk, Christine S. (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland

Hepatic progenitor cells as a source for cell transplantation

■ Projektleiter: Malek, Nisar Peter (Prof. Dr. med.), Deutschland

Reversible cell modification by transfer of proteins, mRNA or DNA

■ Projektleiter: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Deutschland, Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland

Generation of stable, alloantigen-specific Foxp3+ regulatory T cells

■ Projektleiter: Huehn, Jochen (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland

Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome

■ Projektleiter: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr., PhD), Deutschland, Schmitt, Roland (Dr. med.), Deutschland

Generation of therapeutically effective stem cell transplants by targeted genome modification

■ Projektleiter: Cathomen, Toni (Prof. Dr. PhD), Schweiz, Schambach, Axel (Dr. PhD, Deutschland)

Identification, isolation and molecular characterization of immunomodulatory cells

■ Projektleiter: Jaeckel, Elmar (Dr. med.), Deutschland, Geffers, Robert (Dr. PhD), Deutschland

Protocol biopsy program after kidney and liver transplantation for the SFB738

■ Projektleiter: 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

■ Projektleiter: 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 Leberkarzinom ist weltweit der fünfthäufigste bösartige Tumor und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache. Seine Erforschung und Behandlung wird durch die Einrichtung eines neuen überregionalen Sonderforschungsbereiches vorangetrieben, an dem die Universität Heidelberg, die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) beteiligt sind. Die Federführung liegt bei der Medizinischen Fakultät Heidelberg.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert seit Januar 2010 den Transregio-Sonderforschungsbereich „Leberkrebs – von den molekularen Entstehungsmechanismen bis zur gezielten Therapie“ für zunächst vier Jahre. (www.livercancer.de)

Forschungsprojekte

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 Epigenetic Profiling of Human Hepatocellular Carcinoma

- Projektleiter: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.)

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.)

C1 Evaluation of Apoptosis Biomarkers that determine the Chemosensitivity of Hepatocellular carcinoma and the early identification on non-responders to anticancer therapy

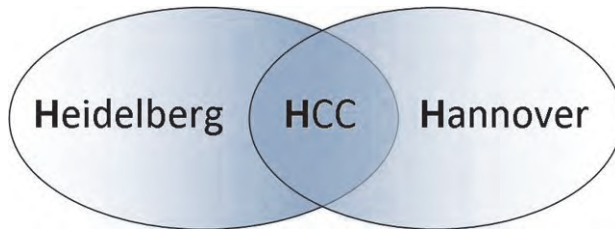
- Projektleiter: Bantel, Heike (Prof. Dr.), Lehner, Frank (PD Dr. med.)

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 Hepatocellular 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 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 langfristig im infizierten Wirt persistieren können und nicht - wie viele andere Erreger - vom Immunsystem eliminiert werden. Die Besiedlung eines Menschen durch persistierende Mikroorganismen kann harmlos sein, kann aber auch zu Erkrankung und Tod führen. Weltweit stellen chronische Infektionen durch HIV, HCV, Mycobacterium tuberculosis oder Helicobacter pylori u. a. eine wichtige Ursache für potentiell vermeidbare Erkrankungen und Tod dar. Insbesondere bei Patienten mit einem unterdrückten Immunsystem, wie sie dank der Fortschritte der modernen Medizin auf dem Gebiet der Transplantation und bei der Behandlung von Patienten mit genetisch bedingten Abwehrdefekten erzielt werden konnten, spielen persistierende Infektionen eine große Rolle.

Die Bedeutung 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 16 Teilprojekten und einem assoziierten Projekt 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.

- Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.)

A3: Signaltransduktion von c-di-GMP in Pseudomonas aeruginosa

■ Projektleitung: Häussler, Susanne (Prof. Dr. med.)

A4: Mechanismen der Wirts-Bakterien Homöostase des Darmepithels

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.)

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

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Wölk, Benno (Dr. med.)

A6: Interaktion des Hepatitis C Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.)

B1: Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.)

B2: Kontrolle der chronischen MCMV Infektion durch Interferone

■ Projektleitung: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Cicin-Sain, Luka (Dr. med.)

B3: Herpesvirale Modulation der angeborenen Immunantwort

■ Projektleitung: Brinkmann, Melanie (Dr. rer. nat.)

B4: Aufbau und Erhalt der T-zellimmunität während der Invasion und Latenz von HSV1

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.)

B5: Evolution des Hepatitis C-Virus (HCV)-spezifischen T-Zellrezeptor-Repertoires im Kontext heterologer Immunität: Bedeutung für den Verlauf der akuten HCV-Infektion und für die HCV- Impfstoffentwicklung

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr. med.)

B6: Mechanismen der Modulation der angeborenen Immunantwort durch Helicobacter Spezies

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.)

B7: Mechanismen der Toleranz und Immunität in der mykobakteriellen Infektion

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.)

C1: Die Funktion zellulärer BET Proteine bei der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Hammaherpesviren

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.)

C2: Die Etablierung persistierender Herpes-Simplex-Infektionen in Ganglien des peripheren Nervensystems

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.)

C4: Der Einfluss der virus-produzierenden Zelle auf die HIV-Glykosylierung und Interaktion mit Immunzellen

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.)

Assoziiertes Projekt: Mechanismen der Zytoplasmassage und Integration einfacher und komplexer Retroviren

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Dr.med., Dr. rer. nat.)

Klinische Forschergruppe 250: Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen

■ **Sprecher: Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt**

■ **Leiter: Prof. Dr. Georg Behrens**

Tel.: 0511/532-5713 • Email: kfo250@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kfo250.html

Forschungsprofil

Autoimmunerkrankungen zeigen oft einen progredienten Verlauf, ihre Therapien sind nicht selten kostenintensiv und nebenwirkungsreich; die Ätiologien systemischer oder organspezifischer Autoimmunerkrankungen sind nur unvollständig verstanden. Die KFO 250 untersucht Familien mit gehäuften Autoimmunphänomenen, gut dokumentierte Patientenkohorten und Biomaterialien sowie Tiermodelle, um die genetischen und zellulären Mechanismen systemischer und organspezifischer Autoimmunerkrankungen zu entschlüsseln. Die Projekte werden durch die KFO 250 Biobank unterstützt, die systematisch Daten und Proben von Patienten mit Autoimmunerkrankungen sammelt. Für DNA-Sequenzierung, epigenetische Untersuchungen und Lebendzellmikroskopie werden modernste Technologien eingesetzt. Wir entwickeln neue Tiermodelle und suchen nach individuellen Biomarkern für Autoimmunerkrankungen, die sich in der Haut, den Gelenken, der Leber oder anderen Organen manifestieren. Kliniker der MHH sowie der Ludwig-Maximilians-Universität München arbeiten interdisziplinär mit Grundlagenforschern des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und des Instituts für experimentelle und klinische Infektionsforschung (TWINCORE) zusammen, um die Störungen im Immunsystem von Autoimmunpatienten besser zu verstehen. Dadurch wollen wir die Diagnostik von Autoimmunerkrankungen verbessern und neue Angriffspunkte für Medikamente finden. Unsere Aufgabe ist es auch, dem klinisch und wissenschaftlich interessierten Nachwuchs verlässliche Ausbildungs- und Karrierewege zu bieten. Dazu sind die Mitglieder der KFO 250 aktiv in der studentischen Ausbildung und ärztlichen Weiterbildung über Autoimmunerkrankungen involviert. Unser Ziel ist es, die KFO 250 zu einem regional und überregional sichtbaren Partner für die Erforschung und Behandlung von Autoimmunerkrankungen zu machen.

Die KFO 250 wird in ihrer 1. Förderperiode seit Oktober 2010 für drei Jahre von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Die Begutachtung für die 2. Förderperiode wird im April 2013 stattfinden.

Forschungsprojekte

TP1 Funktion von Autophagie bei Antigenpräsentation und Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

TP2 Klinische, genetische und immunologische Charakterisierung monogener Autoimmunerkrankungen bei Kindern

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München

TP3 Immunglobulin-like Transcripts als Risikofaktoren von Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

TP4 Epigenetische Marker zur Quantifizierung von inflammatorischen und regulatorischen T-Zellen in Autoimmunpatienten.

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Institut für Infektionsimmunologie, Twincore, Hühn, Jochen (Prof. Dr. rer.nat.), Institut für Experimentelle Immunologie, HZI

TP5 Die Bedeutung follikulärer T-Helferzellen (TFH) bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Immunologie, MHH

TP6 Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis (AD)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, MHH

TP7 Mikroimmunologische Untersuchung der Autoimmunhepatitis und Identifikation neuer Autoantigene

■ Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

TP8 Effektorfunktionen von eosinophilen und basophilen Granulozyten und anti-FcεR1a Autoantikörpern beim bullösen Pemphigoid

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, MHH

Z1 Daten- und Biomaterialienbank zur klinischen Verlaufsdokumentation von Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Z2 Zentrales Verwaltungsprojekt

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.) Hannover-Braunschweig

- **Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Hansjörg Hauser
Prof. Dr. Thomas Schulz
- **Koordination:** Dr. Silke Hartmann

Tel.: 0511 / 532-6770 • E-Mail: dzfi-h-bs@mh-hannover.de • www.dzif.de

Forschungsprofil

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.) wurde im Juni 2012 als eines von sechs durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Länder geförderten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZGs) offiziell gegründet. Unter dem virtuellen Dach des DZIF haben sich 32 Forschungseinrichtungen in ganz Deutschland zusammengeschlossen, um neue, integrative und interdisziplinäre Ansätze zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten zu entwickeln. Die Kompetenzen und Stärken der einzelnen Partner werden in gemeinsamen Forschungsprogrammen sowie standort- und fachübergreifenden Projekten gebündelt und Lücken in der Forschungskette geschlossen. Ziel ist es, innovative Forschungsergebnisse aus der infektiologischen Grundlagenforschung schneller in relevante präventive, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu überführen und neues Wissen schnellstmöglich in die ärztliche Praxis zu bringen.

Die MHH ist eine von sechs Partneereinrichtungen am DZIF Standort Hannover-Braunschweig. Sie ist mit insgesamt 27 Projekten und Infrastrukturmaßnahmen und 29 Projektleitern maßgeblich am DZIF beteiligt. Mit ihrer international kompetitiven Stellung in den Bereichen viraler Lebererkrankungen, bakterieller Magen- und Darminfektionen und als einem der wichtigsten Transplantationszentren in Deutschland koordiniert sie die DZIF-Forschungsbereiche (Thematic Translational Units, TTUs) „Hepatitis“ (Kordinator: Prof. Michael P. Manns) und „Gastrointestinale Infektionen“ (Kordinator: Prof. Sebastian Suerbaum) und ist eine von drei Schwerpunkt-Einrichtungen der von München aus koordinierten TTU „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ (Co-Kordinator: Prof. Thomas F. Schulz). Weiterhin ist die MHH mit Forschungsprojekten an den TTUs „HIV“, „Tuberkulose“ sowie „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“ beteiligt.

Innerhalb der TTU ‚Hepatitis‘ kann die MHH auf ihre erstklassige Expertise in den Bereichen klinische Forschung, Immunologie und Virologie aller viralen Hepatitiden aufbauen. Diese wird am Standort exzellent ergänzt durch die enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe Experimentelle Virologie am Twincore – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung. Wichtige Forschungsthemen sind die Einführung von Biomarkern für das Management von Hepatitis B-Infektionen, Immundefunktionen und die Rolle der adaptiven Immunantwort bei der Kontrolle einer akuten Hepatitis C sowie molekularvirologische und wirtsgenetische Faktoren für den Krankheits- und Therapieverlauf einer Hepatitis C-Infektion. Als wichtige infrastrukturelle Maßnahme kooperiert die TTU ‚Hepatitis‘ mit dem in Hannover bestehenden Kompetenznetz Hepatitis (HepNet) und nutzt das HepNet Study House als Plattform für klinische Studien. Ab 2014 wird die Deutsche Leberstiftung als assoziiertes Mitglied ins DZIF aufgenommen.

Die TTU ‚Gastrointestinale (GI) Infektionen‘ profitiert maßgeblich von der an der MHH existierenden weitreichenden Forschungserfahrung auf dem Gebiet des Magenkrebs-Erregers *Helicobacter pylori* sowie weiteren bakteriellen Erregern von Magen-Darm-Infektionen und der Immunologie des Magen-Darm-Trakts. So ist sie u. a. an Forschungsprojekten zu neuen molekularen Wirkstoffen gegen die Kolonisierung und Virulenz verschiedener Magen- und Darmbakterien sowie an der Entwicklung einer Vakzine gegen *Helicobacter pylori* beteiligt. Im Bereich der klinischen Forschung leitet die MHH eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie zu Mikrobiota-definierten und klinischen Risikofaktoren für

eine Kolonisierung mit *Clostridium difficile* bzw. eine *Clostridium difficile*-assoziierte Durchfallerkrankung (Projektleiter: PD Dr. O. Bachmann, Prof. Dr. S. Suerbaum). Als wichtige infrastrukturelle Maßnahme haben die TTU-Partnerstandorte Hannover, München und Tübingen das Zentrum für Gastrointestinale Mikrobiomforschung (CEGIMIR) gegründet. In übergreifenden Projekten und durch die gemeinsame Nutzung von Patientenkohorten, geeigneten Tiermodellen, Sequenzierplattformen und bioinformatischen Analysemethoden soll die mikrobielle Vielfalt im Magen-Darm-Trakt und ihre Rolle bei Infektionen in diesem Rahmen intensiv erforscht werden.

Innerhalb der TTU ‚Infektionen im immungeschwächten Wirt (IICH)‘ ist die MHH maßgeblich am Aufbau einer DZIF-Transplantationskohorte beteiligt. Die DZIF Transplantationskohorte soll zur Verbesserung der Behandlung von Patienten beitragen, die ein Spenderorgan (Leber, Niere, Lunge, Herz) oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Medizinische Daten und biologische Proben von transplantierten Patienten werden zentral gesammelt und verwaltet. Sie bilden die Basis für wissenschaftliche Studien, die Aufschluss über die Zusammenhänge zwischen der Transplantation, den Vorerkrankungen des Patienten, den verabreichten Medikamenten und den auftretenden Infektionen geben sollen. Neben der MHH sind Transplantationskliniken und wissenschaftliche Einrichtungen an den DZIF-Standorten München, Heidelberg und Tübingen an dieser in Deutschland einmaligen Initiative beteiligt. Prof. Thomas Schulz (Institut für Virologie) sowie Prof. Arnold Ganser (Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation) sind Vorstandsmitglieder des neu gegründeten gemeinnützigen eingetragenen Vereins (DZIF Transplantationskohorte e.V.). Zudem ist Prof. Schulz zusammen mit weiteren Vertretern der MHH auch Mitglied des Scientific Steering Committees.

Weitere Schwerpunkte an der MHH innerhalb der TTU IICH sind neue antivirale Therapien bei Herpesvirusinfektionen und Projekte im Bereich der Immunmodulation.

Neben der Vernetzung innerhalb thematischer Forschungsbereiche werden im DZIF Infrastrukturen zur gemeinsamen Nutzung modernster Technologien, Datenbanken und Wirkstoffsammlungen ausgebaut. Die MHH ist eines von sieben Zentren der DZIF Clinical Trial Unit und beteiligt sich aktiv am Aufbau der DZIF Biobank. Weiterhin bietet die DZIF Akademie Medizinstudenten und Ärzten hervorragende Möglichkeiten, sich in multidisziplinären Ausbildungsprogrammen im Bereich der Infektionsforschung zu qualifizieren und weiterzubilden. Derzeit umfasst das Programm der DZIF Akademie Clinical Leave-, MD/PhD- und Maternity Leave Stipendien für Ärzte, MD-Stipendien für Medizinstudenten sowie Frühjahrs- und Herbstschulen.

Bis Ende 2015 wird die MHH mit insgesamt € 5,6 Mio über das DZIF gefördert.

Weitere DZIF Partnereinrichtungen am Standort Hannover-Braunschweig sind das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), das Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, das TWINCORE – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung sowie die Technische Universität Braunschweig.

Weitere Projekte

Hepatitis: Establishment of biomarkers for achieving clinical cure of chronic hepatitis B: HBsAg/ anti-HBs seroconversion.

■ Projektleiter: Cornberg, M. (PD Dr.), Wursthorn, K. (Dr.); Betreuer: Cornberg, M. (PD Dr.), Wursthorn, K. (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

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

■ Projektleiter: von Hahn, T. (PD Dr.), Ciesek, S. (PD Dr.); Betreuer: von Hahn, T. (PD Dr.), Ciesek, S. (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Hepatitis, Infrastructural Measure: HepNet Study House

■ Projektleiter: Manns, M. (Prof. Dr.); Betreuer: Manns, M. (Prof. Dr.), Wedemeyer, H. (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Hepatitis, Infrastructural Measure: Primary human hepatocyte core facility

■ Projektleiter: Manns, M. (Prof. Dr.), Bock, M. (Dr.), Vondran, F. (Dr.); Betreuer: Bock, M. (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH, Vondran, F. (Dr.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH

Gastrointestinal Infections, Identification of Novel Inhibitors Targeting Colonisation and Virulence of Gastrointestinal Pathogens: Development of small molecular inhibitors against motility.

■ Projektleiter: Josenhans, C. (Prof. Dr.); Betreuer: Josenhans, C. (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Gastrointestinal Infections, Clinical Phase I Trial for a New Vaccine Against Helicobacter pylori: Batch release and clinical monitoring: H. pylori molecular strain variations in target populations and vaccine recipients.

■ Projektleiter: Suerbaum, S. (Prof. Dr.); Betreuer: Suerbaum, S. (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Gastrointestinal Infections, Microbiota-Based Biomarkers and Interventions Against GI Infections: Interdependence of gut microbiota, risk factors and biomarkers in Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD).

■ Projektleiter: Bachmann, O. (PD Dr.), Suerbaum, S. (Prof. Dr.); Betreuer: Bachmann, O. (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH, Suerbaum, S. (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Gastrointestinal Infections, Microbiota-Based Biomarkers and Interventions Against GI Infections: The gastric microbiota and the risk of gastric cancer in H. pylori infected individuals.

■ Projektleiter: Suerbaum, S. (Prof. Dr.); Betreuer: Suerbaum, S. (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Gastrointestinal Infections, Infrastructural Measure: Centre for gastrointestinal microbiome research (CEGIMIR).

■ Projektleiter: Suerbaum, S. (Prof. Dr.); Betreuer: Suerbaum, S. (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Infections of the Immunocompromised Host (IICH), Genetic Susceptibility and Biomarkers of Infection Control: Development of a national platform for diagnosing susceptibility to infections by immunological and genetic approaches.

■ Projektleiter: Schmidt, R. (Prof. Dr.); Betreuer: Schmidt, R. (Prof. Dr.); Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

IICH, Antiviral Therapies: Inhibitors of herpesviral capsid or virus assembly and egress.

■ Projektleiter: Schulz, T. (Prof. Dr.), Messerle, M. (Prof. Dr.), Sodeik, B. (Prof. Dr.); Betreuer: Schulz, T. (Prof. Dr.), Messerle, M. (Prof. Dr.), Sodeik, B. (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH

IICH, Antiviral Therapies: Targeting the activation of intracellular pathways involved in latent persistence and reactivation.

■ Projektleiter: Schulz, T. (Prof. Dr.); Betreuer: Schulz, T. (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH

IICH, Prevention and Immune Modulation: Generation of a VLP-based Epstein-Barr virus vaccine.

■ Projektleiter: Falk, C. (Prof. Dr.); Betreuer: Falk, C. (Prof. Dr.), IFB-Tx Transplantationsimmunologie

IICH, Prevention and Immune Modulation: MVA vector vaccine for delivery of cytomegalovirus pp65 and IE1 proteins.

■ Projektleiter: Falk, C. (Prof. Dr.); Betreuer: Falk, C. (Prof. Dr.), IFB-Tx Transplantationsimmunologie

IICH, Adoptive Immunotherapy: Identification of novel epitope-specific T cell populations correlating with disease control.

■ Projektleiter: Messerle, M. (Prof. Dr.), Mischak-Weissing, E. (Prof. Dr.); Betreuer: Messerle, M. (Prof. Dr.), Institut für Virologie; Mischak-Weissing, E. (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH

IICH, Adoptive Immunotherapy: Generation of highly-purified cell products meeting GMP-requirements for upcoming ACT clinical trials.

■ Projektleiter: Mischak-Weissing, E. (Prof. Dr.); Betreuer: Mischak-Weissing, E. (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH

IICH, Infrastructural Measure: Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort.

■ Projektleiter: Schulz, T. (Prof. Dr.); Betreuer: Ganser, A. (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH, Haller, H. (Prof. Dr.), Klinik für Nephrologie, MHH, Illig, T. (Prof. Dr.), Biobank, MHH, Manns, M. (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH, Welte, T. (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH

Tuberculosis, Preclinical Test Station: Using In Vitro and In Vivo Models for Advancing Anti-TB Therapy: Optimizing in vitro stress tests for anti-TB compound testing./ In vitro and in vivo testing of available compounds.

■ Projektleiter: Bange, F.-C. (Prof. Dr.); Betreuer: Bange, F.-C. (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Tuberculosis, Preclinical Test Station: Using In Vitro and In Vivo Models for Advancing Anti-TB Therapy: Stem cell therapy to enhance innate immunity.

■ Projektleiter: Maus, U. (Prof. Dr.); Betreuer: Maus, U. (Prof. Dr.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH

HIV, Innate and Adoptive Immune Responses in Elite Controllers and Acute Phase HIV Infections: Host determinants of innate anti HIV immunity.

■ Projektleiter: Schmidt, R. (Prof. Dr.); Betreuer: Schmidt, R. (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

HIV: Liver injury during long-term management of HIV infection.

■ Projektleiter: Behrens, G. (Prof. Dr.); Betreuer: Behrens, G. (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Infrastructure: DZIF Clinical Trial Unit, partner site Hannover

■ Projektleiter: Welte, T. (Prof. Dr.); Betreuer: Welte, T. (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH

Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH)

- **Sprecher:** Prof. Dr. Tobias Welte
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Gesine Hansen,
Prof. Dr. Dr. Axel Haverich,
Prof. Dr. Norbert Krug
- **Administration Office:** Annegret Zurawski

Tel.: 0511 / 532-5192 • E-Mail: zurawski.annegret@mh-hannover.de • www.breath-hannover.de, www.dzl.de

Forschungsprofil

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) ist ein durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 2011 im Rahmen der Initiierung der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung gefördertes Großprojekt. BREATH (Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease Hannover) ist einer der fünf Standorte des DZL. Der Standortdirektor und zugleich Direktor der Klinik für Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover ist Professor Dr. Tobias Welte. Er bildet gemeinsam mit Professor Dr. Dr. Axel Haverich, Professorin Dr. Gesine Hansen sowie Professor Dr. Norbert Krug den Vorstand von BREATH.

Im Forschungsnetzwerk BREATH haben sich mehr als 50 Ärzte und Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fraunhofer ITEM), des Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) der Leibniz Universität Hannover (LUH) und des Kompetenznetzes CAPNETZ zusammengeschlossen. Eine enge Kooperation besteht außerdem mit dem Exzellenzcluster REBIRTH.

BREATH forscht auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen und verfolgt das Ziel, die Versorgungsstrukturen für Patienten zu optimieren. Hierzu zählt die Gewinnung neuer Erkenntnisse, die Entwicklung und der Ausbau bestehender Therapiemaßnahmen, die Eindämmung und Senkung der Mortalität im Bereich der Lungenerkrankungen und das generelle Ziel, die Lebensqualität der Patienten mit Lungenerkrankungen zu erhöhen.

Thematische Schwerpunkte der Forschung liegen bei den Erkrankungen im Endstadium, vor allem in den Bereichen der Lungentransplantationen sowie der Stammzelltherapie und den obstruktiven Lungenerkrankungen. BREATH charakterisiert durch die Anwendung von State-of-the-Art-Technologien Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, um Therapieansätze und Präventionsstrategien zu etablieren sowie personalisierte Medizin für die Patienten zu entwickeln.

In den Bereich Pneumologie sind die Forschungsfelder Infektiologie, allergische Erkrankungen, pulmonale Hypertonie und das Lungentransplantationsprogramm eingebunden. Die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektiologie beschäftigt sich mit Entzündungszellen im pulmonalen Bereich und proteolytischen Enzymen im Zusammenhang mit Infektionen.

Schwerpunkte des BREATH Partners Fraunhofer ITEM liegen auf den Themenfeldern Asthma & Allergie und COPD. In Kooperation mit Wissenschaftlern und Ärzten der MHH wird am Fraunhofer ITEM an der Pathophysiologie allergischer Erkrankungen geforscht. Hierfür wird der nach neuestem Standard ausgerüstete Pollenraum des Fraunhofer ITEM genutzt, in dem selektive Provokationen von Probanden vorgenommen werden können.

Die Leibniz Universität bringt bedeutendes Expertenwissen auf dem Gebiet der Versorgungsforschung und im Hinblick auf gesundheitsökonomische Themen in das Forschungsnetzwerk ein.

Das deutschlandweite Forschungsnetzwerk CAPNETZ hat die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit ambulant erworbener Lungenentzündung zum Ziel. In einer großangelegten epidemiologischen Studie werden Daten über Erreger und Erreger-Resistenzen sowie Informationen zur Diagnostik und Therapie von CAP-Patienten gesammelt.

BREATH

Krankheitsbilder im Fokus von DZL und BREATH:

- Asthma und Allergie
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- Mukoviszidose (Zystische Fibrose)
- Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden
- Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen
- Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)
- Lungenerkrankungen im Endstadium
- Lungenkrebs

Zusätzlich werden im DZL standortübergreifende Plattformen aufgebaut, hierzu zählen die

- Plattform Biobank mit dazugehörigem Data Management
- Plattform Imaging
- Clinical Trial Board
- Deutsch-Französische Lungenschule

Allen acht Krankheitsbildern liegen die folgenden Mechanismen zugrunde:



Abb.1:

Weitere Forschungsprojekte

Asthma & Allergie - Deutsche Kollaborative Asthmakohorte

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Brinkmann, F. (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Asthma & Allergie - Translationale Modelle der Asthmaphänotypisierung

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Meyer-Bahlburg, A. (PD Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Meyer-Bahlburg, A. (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Asthma & Allergie - Zelluläre Mechanismen

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Hennig, Ch. (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Asthma & Allergie - Genetik, Epigenetik, Mikrobiome

■ Projektleiter: Kabesch, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Kabesch, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Biomarker und Phänotypen

■ Projektleiter: Hohlfeld, J. (Prof. Dr. med.), Wacker F. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hohlfeld, J. (Prof. Dr. med.), Holz, O. (Dr. rer. nat.), Fraunhofer ITEM, Wacker F. (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, J. (PD Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Versorgungsforschung "BeoNet"

■ Projektleiter: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH, Graf von der Schulenburg, J.-M. (Prof. Dr.), Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover

Zystische Fibrose - Grundlagen-, Translationale und klinische CF-Forschung

■ Projektleiter: Tümmler, B. (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Betreuer: Tümmler, B. (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Stanke, F. (PD Dr. rer. nat.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Zystische Fibrose - Clinical Trial: Randomized, double-blind, controlled pilot study on safety of hypertonic saline as preventive Inhalation therapy in newborn patients with cystic fibrosis

■ Projektleiter: Tümmler, B. (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Betreuer: Tümmler, B. (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Grundlagenforschung und Präventive Strategien

■ Projektleiter: Maus, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Maus, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - CAPNETZ Stiftung

■ Projektleiter: Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Strategische Initiativen, Auslösende Mechanismen und Zelluläre Plastizität

■ Projektleiter: Maus, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Maus, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH

Pulmonale Hypertonie - Translationale Forschung

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

Pulmonale Hypertonie - Stammzellforschung

■ Projektleiter: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.); Betreuer: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.), Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)

Pulmonale Hypertonie - Biomarker

■ Projektleiter: Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

Lungenerkrankungen im Endstadium - Transplantation

■ Projektleiter: Gottlieb, J. (PD Dr. med.), Maus, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Warnecke, G. (PD Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH, Maus, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH, Warnecke, G. (PD Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Extracorporeale Membranoxygenierung

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Korossis, S. (Dr.), Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Korossis, S. (Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie

Lungenerkrankungen im Endstadium - Stammzellforschung

■ Projektleiter: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Ch. (Dr. med. vet.); Betreuer: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Ch. (Dr. med. vet.), Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Ex vivo Lungenperfusion

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Wiegmann, B. (Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Wiegmann, B. (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Optische Kohärenztomographie

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Versorgungsforschung "BeoNet"

■ Projektleiter: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH, Graf von der Schulenburg, J.-M. (Prof. Dr.), Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover

Plattform Biobank mit dazugehörigem Data Management

■ Projektleiter: Illig, Th. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Illig, Th. (Prof. Dr. rer. nat.), Klopp, N. (Dr.), Hannover Unified Biobank, MHH

Plattform Imaging

■ Projektleiter: Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Wacker, F. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Mühlfeld, Ch. (Prof. Dr. med.), Knudsen, L. (Prof. Dr. med.), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH, Wacker, F. (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, J. (PD Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH

Deutsch- französische Lungenschule - Einfluss von alpha1-Antitrypsin auf Veränderungen des mikrovaskulären Endothels bei der Ausprägung von chronisch entzündlichen pulmonalen Erkrankungen

■ Projektleiter: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.); Betreuer: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.), Wrenger, S. (Dr. rer. nat.), Klinik für Pneumologie, MHH

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

- Keywords: infection, acute, chronic, bacteria, viruses, immune system, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia*, Hepatitis, HCV, KHSV, CMV, Salmonella

Forschungsprofil

Das IRTG 1273 wird seit September 2006 durch die DFG finanziert. Die für die Laufzeit von 2006 bis 2010 zur Verfügung gestellten Mittel betragen 2,2 Mio. EUR. Nach einer erfolgreichen Begutachtung im September 2010 wurde eine Verlängerung für weitere 4,5 Jahre ab März 2011 durch die DFG genehmigt. Die Finanzierung umfasst die Stipendien, eine Koordinatorin auf Teilzeitbasis, Verbrauchsmittel und Mittel für Marketing, Reisen, Einladungen von Gastwissenschaftlern etc.

Von der zweiten Gruppe hatten bis Ende 2013 sechs Graduierte ihre Promotion abgeschlossen. Im Rahmen des dritten Durchgangs des Programms haben im Jahr 2013 13 Doktoranden (10 Frauen und 3 Männer, 8 Deutsche, 3 Inder, 1 Albaner, 1 Italiener) als Vollmitglieder sowie zwei assoziierte Mitglieder (2 Frauen, 1 Deutsche, 1 Inderin) 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 August 2013 fand eine Summer School in Djurönäset und Stockholm, Schweden, mit den Graduierten der dritten Generation sowie den Projektleitern statt.

Weitere Forschungsprojekte

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Characterization of mechanisms mediating energy taxis of *Helicobacter* species

- Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Behrens, Wiebke (w, M. Sc. Biomedizin, Deutschland)

Impact of environmental and bacterial signals on the establishment and recalcitrance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms

- Projektleiter: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Blanka, Andrea (w, Dipl.-Chem., Deutschland)

Molecular mechanisms of resistance to oxidative and nitrosative stress in *Mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella enterica* serovar typhimurium

- Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Denkel, Luisa (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions

- Projektleiter: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Dutow, Pavel (m, Dipl.-Biol., Deutschland)

In vivo and in vitro correlates of hepatitis C virus replication

- Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Frentzen, Anne (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Deutschland)

The role of Brd2 and other cellular nuclear kinases in LANA-1 and EBNA-1 mediated episomal replication and latency

■ Projektleiter: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Gupta, Saumya (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Indien)

Role of GPR15 in HIV and SIV cell tropism and apoptosis induction

■ Projektleiter: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Kiene, Miriam (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Deutschland)

Mechanisms generating allelic diversity during chronic infection

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Krebs, Juliane (w, Dipl.-Humanbiol., Deutschland)

Spatiotemporal dynamics of acute and chronic Salmonella infection in mice

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Lim, Chee Han (m, M. Sc. Immunology, Malaysia)

Environmental control of virulence by members of the SlyA/RovA regular family

■ Projektleiter: Dersch, Petra (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Mendonca, Chriselle (w, M. Sc. Medical Microbiology, Indien)

Molecular mechanisms of NK cell cytotoxicity: Characterizing CD56 negative human NK cells

■ Projektleiter: Jänsch, Lothar (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Scheiter, Maxi (w, M. Sc. Biology, Deutschland)

Determinants of host specificity of Campylobacter species in colonisation and disease

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Gripp, Eugenia (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

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

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Lunemann, Sebastian (m, Dipl.-Biol., Germany)

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

Postnatal maturation dynamics of the enteric mucosal immune system

■ Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Torow, Natalia (w, Dipl.-Biochem., Deutschland)

Identification of immune modulators acting on NK and NKT cells which affect hepatocytes infection by the HCV virus

■ Projektleiter: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Trittel, Stephanie (w, Dipl.-Chem., Deutschland)

The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage-mediated host defence against pneumococcal infection

■ Projektleiter: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Dudek, Markus (m, M. Sc. Molecular and Cellular Biology, Deutschland)

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Interferon-induced intestinal epithelial signalling under non-challenged conditions and during antimicrobial host defence

■ Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Ashtalakshmi Selvakumar, Tharini (w, M. Sc. Integrated Immunology, Indien)

Functional characterisation of novel immunomodulatory factors of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Bal, Joana (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Indien)

The role of central carbon metabolism and cell wall metabolism of *Salmonella Typhimurium* and *Mycobacterium tuberculosis* in the pathogens' response against host derived stress

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Billig, Sandra (w, M. Sc. Cell Biology, Deutschland)

Defense against *Chlamydia*: the role of complement and T cell responses AND Overexpression of virulence genes in transformed *Chlamydia* for functional studies

■ Projektleiter: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Bothe, Miriam (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

Properties and functions of RL11 proteins in cytomegalovirus infection

■ Projektleiter: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Elbasani, Endrit (m, M. Sc. Medical Sciences, Albanien)

Effects of type I interferons on NK cells: Implications for hepatitis virus infections

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Hengst, Julia (w, M. Sc. Molecular Medicine, Deutschland)

Global quantification of *Pseudomonas aeruginosa* c-di-GMP dependent gene expression control

■ Projektleiter: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Lorenz, Anne (w, M. Sc. Animal Biology and Biomedical Sciences, Deutschland)

Reactive oxygen species in Kaposi Sarcoma Herpesvirus and EBV latency, reactivation and virus-induced DNA damage

■ Projektleiter: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Mariggiò, Giuseppe (m, graduated pharmacist, Italien)

Viral and cellular factors modulating innate HCV immune control

■ Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Pfänder, Stephanie (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

Modulation of the innate immune response by *Yersinia pseudotuberculosis* during different stages of the infection

■ Projektleiter: Dersch, Petra (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Rosenheinrich, Maik (m, M. Sc. Microbiology and Biochemistry, Deutschland)

Infection triggered adaptations of the intestinal IgA repertoire

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Thomsen, Irene (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

Dissecting innate immune players and their interaction with virus infected cells to improve vaccine design

■ Projektleiter: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Vashist, Neha (w, M. Sc. Integrated Immunology, Indien)

Analysis of type II interferon responses in anti-viral defense

■ Projektleiter: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Borst, Katharina (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

Bacterial factors involved in the synergism between influenza A virus and Streptococcus pneumoniae

■ Projektleiter: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.); Sharma, Niharika (w, M. Sc. Immunology, Indien)

Forschungsprojekte Jahrgang 2013

Molecular mechanisms of NK cell cytotoxicity: Analysis of activated receptor signaling

■ Projektleiter: Jänsch, Lothar (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Voigt, Jenny (w, Dipl.-Ing. und MSc Biotechnology, Deutschland)

BMBF-Kompetenznetz

Hepatitis

- **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns
- **Stellvertr. Sprecher:** Dr. Markus Cornberg

Tel.: 0511/532-6819 • E-Mail: cornberg.markus@mh-hannover.de • www.kompetenznetz-hepatitis.de

Forschungsprofil

Das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) ist eines der Kompetenznetze in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Die staatliche Förderung für das Hep-Net endete 2010. Seit 2010 wird das Hep-Net durch Mittel der Deutschen Leberstiftung fortgeführt. Seit 2013 wird ein Projekt des HepNet, das HepNet study House, vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) mitfinanziert.

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 Konsenskonferenzen 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 (interventionell und nicht interventionell) 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) und Patientenregister 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, Hepatitis Delta) 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. Weiterhin bildet das HepNet Study House auch eine Plattform für zukünftige Studienprojekte im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung, welches 2012 gegründet wurde. Das HepNet wird durch zentrale Mittel des DZIF gefördert und ist wichtiger Partner im DZIF, insbesondere der TTU Hepatitis.

Als Voraussetzungen für die teilnehmenden Zentren an den klinischen Studien gelten die vorherige Teilnahme an internationalen multizentrischen Phase I-III Studien oder die erfolgreiche Durchführung von „investigator-initiated“ Studien, Erfahrung mit und strikte Einhaltung der ICH/CPMP Richtlinien „Good Clinical Practice“, spezialisierte hepatologische Ambulanz und Kliniken mit einem lokalen Netzwerk. Dadurch können innerhalb kurzer Zeiten eine ausreichende Anzahl von Patienten rekrutiert werden sowie eine Transparenz von laufenden klinischen Studien erreicht werden.

Durch die Struktur des Hep-Net Study-House ist es gelungen, eigene Therapiestudien als Sponsor durchzuführen. Dafür wurden Drittmittel von Pharmafirmen eingeworben. Insgesamt konnten bislang über 20 Studien im Studienhaus durchgeführt werden. Die durchgeführten Studien zur Therapie der Hepatitis B und D Ko-Infektion (HIDIT-I und II) sind z.B. die bislang weltweit größten Studien für diese besonders gefährdete Patientengruppe. Durch das Hep-Net Studienhaus anerkannte Studien werden in einem Hepatitis-Studienregister auf der Internetseite des Hep-Nets vorgestellt. Dieses Studienregister soll erweitert werden, auch im Hinblick auf internationale multizentrische Studien unter deutscher Beteiligung (fakultativ) sowie hinsichtlich eines „Feasibility Registers“ für die Netzpartner des Hep-Net. 2014 ist ein nationales HCV Register geplant, an dem sich alle wesentlichen Pharmaunternehmen beteiligen wollen, die im Bereich der HCV-Infektion Medikamente entwickeln. Das Register kann sich weltweit zur größten Hepatitis C Kohorte überhaupt entwickeln und bietet eine einzigartige Chance die neuen direkt antiviralen HCV Medikamente unter „real world“ Bedingungen zu analysieren.

Akute Hepatitis C

Eines der wesentlichen Highlights des Hep-Net, das auch weltweit große Beachtung gefunden hat, ist die Durchführung von klinischen Studien zur akuten Hepatitis C. Die Hep-Net Studien Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C ist weltweit einzigartig. Eine erste Studie zur akuten Hepatitis C mit dem Ziel der Vermeidung einer Chronifizierung der Infektion wurde bereits vor Beginn des Hep-Net unter Leitung von Prof. Dr. M. P. Manns in einer nationalen Zusammenarbeit von Universitäten, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten durchgeführt. In der ersten Studie konnten 44 Patienten mit einer akuten Hepatitis C Infektion eingeschlossen werden. Durch die frühzeitige Behandlung mit Standard-Interferon alfa konnte bei 43 Patienten (98%) die Chronifizierung verhindert werden. Nur durch die Kooperation von niedergelassenen Ärzten und Schwerpunktkliniken mit den Universitäten war dieser Erfolg möglich, da die akute Hepatitis C aufgrund oftmals fehlender klinischer Symptome eine selten diagnostizierte Erkrankung darstellt. Ziel des Hep-Net war und ist es, die Aufmerksamkeit aller Ärzte und auch Patienten auf diese Infektionserkrankung zu erhöhen, sodass mehr Patienten mit akuter HCV-Infektion erkannt werden und somit auch mehr Patienten rechtzeitig therapiert werden können. Im Rahmen des Hep-Net konnte diese erste deutschlandweite Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C durch die „German Hep-Net Acute Hepatitis C Study Group“ im Langzeitverlauf beobachtet werden. Außerdem wurde eine Folgestudie zur frühen Behandlung der akuten Hepatitis C-Infektion mit pegyliertem Interferon alfa-2b für 24 Wochen („Akute HCV II Studie“) durchgeführt, an der wiederum vor allem viele niedergelassene Ärzte und Schwerpunktkliniken teilnahmen. In dieser Folgestudie des Hep-Net konnten in kürzerer Rekrutierungszeit mehr als doppelt so viele Patienten in mehr als doppelt so vielen Zentren frühzeitig behandelt werden. Der Erfolg der Therapie mit pegyliertem Interferon war mit 89 % wiederum beeindruckend und international wegweisend. Die Studien wurden hochrangig u.a. im New England Journal of Medicine sowie in Hepatology veröffentlicht. Aktuell werden in der neuesten Studie des Hep-Net unter Leitung zweier Studienzentralen in Hannover und München zur akuten Hepatitis C („Akute HCV III Studie“) weitere dringende Fragestellungen, wie z.B. der richtige Zeitpunkt des Therapiestarts, behandelt. Diese Studie wird wegweisend sein, wie man letztendlich bei der akuten HCV-Infektion vorgehen soll. Die Studienrekrutierung wurde 2010 beendet. Die finalen Ergebnisse wurden aktuell als Full-Paper in Lancet Infectious Diseases 2013 publiziert (Deterding et al., Lancet Infect Dis. 2013 Jun;13(6):497-506). Frau Deterding aht für ihre Arbeit den Rudolf-Schoen-Preis der MHH erhalten..

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. Die Ergebnisse nach 96 Wochen Therapie wurden als Vortrag bei der Amerikanischen Lebertagung in Boston 2013 (AASLD 2013) vorgestellt. Die Studie ist mittlerweile abgeschlossen und wird 2014 publiziert werden. Die HIDIT-II Studie wurde komplett als Investigator-Sponsored Trial mit allen Sponsor Pflichten mit Hilfe des Hannover Clinical Trial Center (HCTC) durchgeführt und ist v.a. besonders, da wiederum andere Länder wie Rumänien beteiligt sind.

S3-Leitlinienerneuerung

Ein weiteres Highlight der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis war die Überarbeitung nationaler Leitlinien. Ein Update-Prozess der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis B Virusinfektionen sowie der Hepatitis C Virusinfektion wurde erfolgreich vom Hep-Net mit koordiniert. Der Leitlinienprozess berücksichtigte alle involvierten Fachgesellschaften in den Bereichen Gastroenterologie, Chirurgie, Viszeralchirurgie, Infektiologie, Virologie, Pathologie und Pädiatrie. Die Geschäftsstelle des Hep-Net stellte das Leitliniensekretariat. Die Publikation der ersten Hepatitis B-Leitlinie erfolgte 2007, das Update 2011; die Publikation der Hepatitis C-Leitlinie erfolgte 2010.

Die erneute Aktualisierung der Hepatitis B Leitlinie wurde 2010 durchgeführt, die Aktualisierung der Hepatitis C Leitlinie erfolgte 2012/2013. Sie zeigen dem behandelnden Arzt anhand evidenz-basierter Empfehlungen einen Handlungskorridor auf, wie er Patienten mit Hepatitis B und C diagnostiziert und behandelt, und stellen ein wichtiges Instrument für die vertikale Vernetzung dar.

Nachhaltigkeit

Deutsche Leberstiftung

Das Kompetenznetz Hepatitis ist ein Zusammenschluss von Grundlagenforschern, Klinikern und Patientengruppen mit dem Ziel der Eradikation der Virushepatitiden.

Nach Ende der Förderung durch das BMBF bleibt das Netzwerk erhalten; eine autarke Nachhaltigkeit ist das Ziel. Ende 2006 wurde die Deutsche Leberstiftung gegründet, um die Arbeit des Hep-Net nach Auslaufen der Förderung durch das BMBF (2010) langfristig zu sichern. Die Deutsche Leberstiftung arbeitet sehr erfolgreich und kann durch diese Arbeit die Infrastruktur des HepNet weiterführen.

Neues BMBF HCV Verbundprojekt:

Basierend auf dem Zusammenschluss einzelner Grundlagenprojekte im Hep-Net, zusammen mit den Materialbanken des Hep-Net, konnte ein erfolgreicher Antrag für ein HCV-Verbundprojekt beim BMBF gestellt werden. Federführung des Projektes hat Prof. Zeuzem (Frankfurt). Der Zusammenschluss erfolgte im Rahmen einer Ausschreibung des Gesundheitsforschungsprogramms „Forschung für den Menschen“ der Bundesregierung mit dem Titel „Forschungsnetze zu Empfänglichkeit und Resistenz gegenüber Infektionen“. Der unter dem Titel „Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection“ eingereichte Projektantrag wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) jetzt in der zweiten Förderperiode finanziert. Der Forschungsverbund setzt sich aus folgenden Arbeitsgruppen an sechs Hochschulkliniken zusammen: der Medizinischen Klinik I am Frankfurter Universitätsklinikum (Prof. S. Zeuzem, Prof. C. Sarrazin, PD Dr. Hofmann) der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. T. Berg), dem Universitätsklinikum Bonn (Prof. Dr. U. Spengler), dem Universitätsklinikum Essen (Prof. Dr. M. Roggendorf, Dr. Timm), dem Universitätsklinikum Freiburg (Prof. Dr. R. Timme), der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Dr. H. Wedemeyer, PD Dr. M. Cornberg, Prof. Dr. Michael P. Manns), dem Universitätsklinikum Heidelberg (Prof. Dr. R. Bartenschlager), und dem Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München (Prof. Dr. H. Diepolder).

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Das HepNet Study House wird von Mitteln des DZIF unterstützt, um die Infrastruktur des HepNet für DZIF Studienprojekte nutzen zu können. Damit wird jetzt eine initial vom BMBF geförderte und etablierte Infrastruktur nachhaltig mit BMBF Mittel erhalten.

Lasermikroskopie

- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Dietmar Manstein
- **Ansprechpartner:** Dr. Rudolf Bauerfeind

Tel.: 0511/532-3914 • E-Mail: konfokal@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html

Forschungsprofil

Die Zentrale Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie steht Wissenschaftler der MHH sowie externer Einrichtungen zu Verfügung. Sie umfasst insgesamt sieben Mikroskopsysteme, die ein breites Spektrum lichtmikroskopischer Methoden abdecken, z. B. konfokale und Multiphotonen-Mikroskopie, automatisierte Epifluoreszenzmikroskopie für die Analyse großer Probenmengen sowie spezielle mikroskopische Techniken wie FRAP, Photoaktivierung, FRET, FLIM und FCS. Für 2014 ist die Anschaffung eines Spinning-Disk-Mikroskops mit TIRF-Erweiterung geplant.

Ein Teil der Mikroskope ist mit Inkubatoren ausgestattet für die Analyse lebender Zellen oder Gewebe. Zur Einrichtung gehören auch ein Zellkulturlabor und Computerarbeitsplätze für die Datenanalyse. Alle Räume der Einrichtung sind für S2-Arbeiten zugelassen.

Im Jahr 2013 haben 61 Arbeitsgruppen die Einrichtung genutzt.

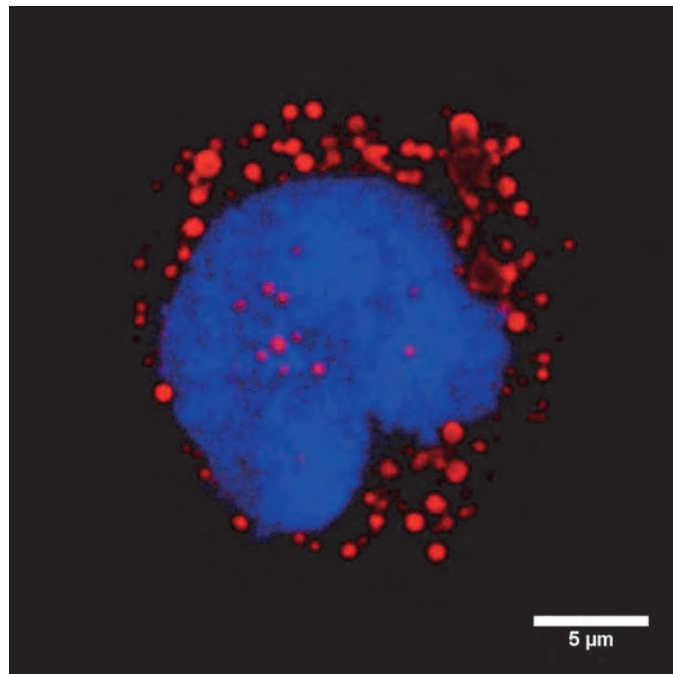


Abb. 1: Die Abbildung zeigt eine CD34-positive hämatopoetische Vorläuferzelle. Die rote Fluoreszenzfärbung weist die Interaktion zwischen dem Transkriptionsfaktor LEF-1 und der Proteinkinase NLK nach (Blau = Zellkern). Siehe Gupta, K., Kuznetsova, I., Klimenkova, O., Klimiankou, M., Meyer, J., Moore, M. A., Zeidler, C., Welte, K., and Skokowa, J. (2014). Bortezomib induces granulocytic differentiation of CD34+ cells from congenital neutropenia patients by reversing hyperactivate-STAT5a-dependent downregulation of LEF-1. *Blood* In press

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Lasermikroskopie

- Al-Samir, S., Papadopoulos, S., Scheibe, R.J., Meissner, J.D., Cartron, J.P., Sly, W.S., et al (2013) Activity and distribution of intracellular carbonic anhydrase II and their effects on the transport activity of anion exchanger AE1/SLC4A1. *J Physiol* 591: 4963-4982.
- Aliuos, P., Fadeeva, E., Badar, M., Winkel, A., Mueller, P.P., Warnecke, A., et al (2013) Evaluation of single-cell force spectroscopy and fluorescence microscopy to determine cell interactions with femtosecond-laser microstructured titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A* 101: 981-990.
- Anaraki, P.K., Patecki, M., Larmann, J., Tkachuk, S., Jurk, K., Haller, H., et al (2014) Urokinase Receptor Mediates Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells and Vascular Calcification via the Complement C5a Receptor. *Stem Cells Dev* 23: 352-362.
- Baron, J., Blex, C., Rohrbeck, A., Rachakonda, S.K., Birnbaumer, L., Ahnert-Hilger, G. and Brunk, I. (2013) The alpha-subunit of the trimeric GTPase Go2 regulates axonal growth. *J Neurochem* 124: 782-794.
- Borst, E.M., Kleine-Albers, J., Gabaev, I., Babic, M., Wagner, K., Binz, A., et al (2013) The human cytomegalovirus UL51 protein is essential for viral genome cleavage-packaging and interacts with the terminase subunits pUL56 and pUL89. *J Virol* 87: 1720-1732.
- Braune, E.B., Schuster-Gossler, K., Lyszkiewicz, M., Serth, K., Preusse, K., Madlung, J., et al (2014) S/T phosphorylation of DLL1 is required for full ligand activity in vitro but dispensable for DLL1 function in vivo during embryonic patterning and marginal zone B cell development. *Mol Cell Biol* In press.
- Buddaseth, S., Gottmann, W., Blasczyk, R. and Huyton, T. (2013) Dysregulation of cell cycle control caused by overexpression of the oncogene pp32r1 (ANP32C) and the Tyr>His mutant pp32r1Y140H. *Biochim Biophys Acta* 1833: 1212-1221.
- Effendi, Y., Radatz, K., Labusch, C., Rietz, S., Wimalasekera, R., Helizon, H., et al (2014) Mutants of Phospholipase A (pPLA-I) have a Red Light and Auxin Phenotype. *Plant Cell Environ* In press.
- Elbasani, E., Gabaev, I., Steinbruck, L., Messerle, M. and Borst, E.M. (2014) Analysis of essential viral gene functions after highly efficient adenofection of cells with cloned human cytomegalovirus genomes. *Viruses* 6: 354-370.
- Förthmann, B., Brinkmann, H., Ratzka, A., Stachowiak, M.K., Grothe, C. and Claus, P. (2013) Immobile survival of motoneuron (SMN) protein stored in Cajal bodies can be mobilized by protein interactions. *Cell Mol Life Sci* 70: 2555-2568.
- Fuchslocher Hellemann, C., Grade, S., Heuer, W., Dittmer, M.P., Stiesch, M., Schwestka-Polly, R. and Demling, A.P. (2013) Three-dimensional analysis of initial biofilm formation on polytetrafluoroethylene in the oral cavity. *J Orofac Orthop* In press.
- Guenther, D., Oks, A., Ettinger, M., Lioudakis, E., Petri, M., Krettek, C., et al (2013) Enhanced migration of human bone marrow stromal cells in modified collagen hydrogels. *Int Orthop* 37: 1605-1611.
- Hodjat, M., Haller, H., Dumler, I. and Kiyan, Y. (2013) Urokinase receptor mediates doxorubicin-degraded vascular smooth muscle cell senescence via proteasomal degradation of TRF2. *J Vasc Res* 50: 109-123.
- Hofmeister-Brix, A., Lenzen, S. and Baltrusch, S. (2013) The ubiquitin-proteasome system regulates the stability and activity of the glucose sensor glucokinase in pancreatic beta-cells. *Biochem J* 456: 173-184.
- Hofmeister-Brix, A., Kollmann, K., Langer, S., Schultz, J., Lenzen, S. and Baltrusch, S. (2013) Identification of the ubiquitin-like domain of midnolin as a new glucokinase interaction partner. *J Biol Chem* 288: 35824-35839.
- Junemann, A., Winterhoff, M., Nordholz, B., Rottner, K., Eichinger, L., Graf, R. and Faix, J. (2013) ForC lacks canonical formin activity but bundles actin filaments and is required for multicellular development of Dictyostelium cells. *Eur J Cell Biol* 92: 201-212.
- Kaminski, M.T., Schultz, J., Waterstradt, R., Tiedge, M., Lenzen, S. and Baltrusch, S. (2013) Glucose-induced dissociation of glucokinase from its regulatory protein in the nucleus of hepatocytes prior to nuclear export. *Biochim Biophys Acta* 1843: 554-564.
- Karch, I., Schipper, E., Christgen, H., Kreipe, H., Lehmann, U. and Christgen, M. (2013) Is upregulation of BCL2 a determinant of tumor development driven by inactivation of CDH1/E-cadherin? *PLoS One* 8: e73062.
- Kirsch, T., Beese, M., Wyss, K., Klinge, U., Haller, H., Haubitz, M. and Fiebeler, A. (2013) Aldosterone modulates endothelial permeability and endothelial nitric oxide synthase activity by rearrangement of the actin cytoskeleton. *Hypertension* 61: 501-508.
- Kirsch, T., Kaufeld, J., Korstanje, R., Hentschel, D.M., Staggs, L., Bollig, F., et al (2013) Knockdown of the hypertension-associated gene NOSTRIN alters glomerular barrier function in zebrafish (*Danio rerio*). *Hypertension* 62: 726-730.
- Kiyan, Y., Kurselis, K., Kiyan, R., Haller, H., Chichkov, B.N. and Dumler, I. (2013) Urokinase receptor counteracts vascular smooth muscle cell functional changes induced by surface topography. *Theranostics* 3: 516-526.
- Kiyan, Y., Tkachuk, S., Hilfiker-Kleiner, D., Haller, H., Fuhrman, B. and Dumler, I. (2014) oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4. *J Mol Cell Cardiol* 66: 72-82.
- Labusch, C., Shishova, M., Effendi, Y., Li, M., Wang, X. and Scherer, G.F. (2013) Patterns and timing in expression of early auxin-induced genes imply involvement of phospholipases A (pPLAs) in the regulation of auxin responses. *Mol Plant* 6: 1473-1486.
- Muller, J., Rana, N.A., Serth, K., Kakuda, S., Haltiwanger, R.S. and Gossler, A. (2014) O-fucosylation of the Notch Ligand mDLL1 by POFUT1 Is Dispensable for Ligand Function. *PLoS One* 9: e88571.

- Piatkowski, T., Muhlfeld, C., Borchardt, T. and Braun, T. (2013) Reconstitution of the myocardium in regenerating newt hearts is preceded by transient deposition of extracellular matrix components. *Stem Cells Dev* 22: 1921-1931.
- Rai, A., Tzvetkov, N. and Manstein, D.J. (2013) Functional dissection of the dictyostelium discoideum dynamin B mitochondrial targeting sequence. *PLoS One* 8: e56975.
- Sandbaumhüter, M., Dohner, K., Schipke, J., Binz, A., Pohlmann, A., Sodeik, B. and Bauerfeind, R. (2013) Cytosolic herpes simplex virus capsids not only require binding inner tegument protein pUL36 but also pUL37 for active transport prior to secondary envelopment. *Cell Microbiol* 15: 248-269.
- Singh, A.K., Liu, Y., Riederer, B., Engelhardt, R., Thakur, B.K., Soleimani, M. and Seidler, U. (2013) Molecular transport machinery involved in orchestrating luminal acid-induced duodenal bicarbonate secretion in vivo. *J Physiol* 591: 5377-5391.
- Singh, A.K., Xia, W., Riederer, B., Juric, M., Li, J., Zheng, W., et al (2013) Essential role of the electroneutral Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCn1 in murine duodenal acid-base balance and colonic mucus layer build-up in vivo. *J Physiol* 591: 2189-2204.
- Wrzeszcz, A., Reuter, G., Nolte, I., Lenarz, T. and Scheper, V. (2013) Spiral ganglion neuron quantification in the guinea pig cochlea using Confocal Laser Scanning Microscopy compared to embedding methods. *Hear Res* 306: 145-155.
- Wrzeszcz, A., Dittrich, B., Haamann, D., Aliuos, P., Klee, D., Nolte, I., et al (2014) Dexamethasone released from cochlear implant coatings combined with a protein repellent hydrogel layer inhibits fibroblast proliferation. *J Biomed Mater Res A* 102: 442-454.
- Xia, W., Yu, Q., Riederer, B., Singh, A.K., Engelhardt, R., Yeruva, S., et al (2013) The distinct roles of anion transporters Slc26a3 (DRA) and Slc26a6 (PAT-1) in fluid and electrolyte absorption in the murine small intestine. *Pflugers Arch* In press.
- Xiao, F., Yu, Q., Li, J., Johansson, M.E., Singh, A.K., Xia, W., et al (2013) Slc26a3 deficiency is associated with loss of colonic HCO₃⁻ secretion, absence of a firm mucus layer and barrier impairment in mice. *Acta Physiol (Oxf)* In press.
- Zscheppang, K., Giese, U., Hoenzke, S., Wiegel, D. and Dammann, C.E. (2013) ErbB4 is an upstream regulator of TTF-1 fetal mouse lung type II cell development in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1833: 2690-2702.

Massenspektrometrische Proteinanalytik

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Andreas Pich

■ **Ansprechpartner:** Prof. Dr. Andreas Pich

Tel.: 0511-5322808 • E-Mail: pich.andreas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/3197.html

■ Keywords: Proteinanalytik, Proteomics, Massenspektrometrie, shot-gun Proteomics, targeted Proteomics, SILAC iTRAQ, MALDI-Imaging

Forschungsprofil

ZFA - Proteomics

Die ZFA - Proteomics (vormals ZFA Massenspektrometrie/Proteomics) ist ein zentrales Service-Labor, das allen Arbeitsgruppen der MHH zur Verfügung steht. Modernste MALDI- (ABI5800) und ESI- (QTRAP, LTQ-Orbitrap-Velos) Massenspektrometer werden vorgehalten, die in Hinblick auf Schnelligkeit, Empfindlichkeit und Massengenauigkeit extrem leistungsfähig sind und sich exzellent für die Protein- und Proteomanalytik eignen. Hochdruckfähige HPLC- und CE-Systeme werden zur Probenvorbereitung verwendet. Die Methoden der massenspektrometrischen Analytik sind im Labor etabliert und folgende Anwendungen können übernommen werden:

Proteinanalyse

Identifizierung von bekannten und unbekannt Proteinen (Sequenzierung)

Nachweis posttranslationaler 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 Glykanen und Glykolipiden und Quantifizierung niedermolekularer Substanzen

Im Jahr 2013 wurden insgesamt 116 Projekte gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen bearbeitet für die über 3500 MS-Messungen und LC-MS-Läufe durchgeführt wurden. Neben Identifizierungen von Proteinen, die am häufigsten vorgenommen wurden, konnten posttranslationale Modifikationen, wie Phosphorylierungen und Sumoylierungen nachgewiesen werden. In vielen Projekten wurden umfangreiche Proteom-Analysen, teilweise mit der SILAC-Technik, durchgeführt.

Forschungsprojekte

Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile*

In einem Verbundprojekt mit 13 Arbeitsgruppen aus Norddeutschland soll die Biologie des pathogenen Anaerobiers *Clostridium difficile* eingehend untersucht werden.

Mit Genom-, Transkriptom- und Proteom-Analysen soll ein systembiologischer Ansatz verfolgt werden, der durch vielfältige biochemische, molekularbiologische und strukturanalytische Arbeiten ergänzt wird. Die Epidemiologie des Erregers sowie weitere Aspekte werden in diesem Verbundprojekt ebenfalls untersucht.

■ Projektleitung: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Just, Ingo, (Prof. Dr.) Gerhard, Ralf, (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jahn, Dieter (Prof. Dr.), Universität Braunschweig Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), MHH u.a.; Förderung: Land Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte

Effekte des C3 Exoenzyms aus *Clostridium botulinum* auf das Proteom neuronaler Zellen

■ Projektleitung: Pich, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rohrbeck, Astrid (Dr.) Just, Ingo (Prof. Dr.)

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Massenspektrometrie

Scherr M, Elder A, Battmer K, Barzan D, Bomken S, Ricke-Hoch M, Schröder A, Venturini L, Blair H, Vormoor J, Ottmann O, Ganser A, Pich A, Hilfiker-Kleiner D, Heidenreich O, and Eder M (2013) Differential expression of miR-17~92 identifies BCL2 as a therapeutic target in BCR-ABL positive B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, doi: 10.1038/leu.2013.361. [Epub ahead of print]

Zeiser J, Gerhard R, Just I, Pich A. (2013) Substrate specificity of clostridial glucosylating toxins and their function on colonocytes analyzed by proteomics techniques. *J Proteome Res.* 12:1604-1618.

Weigoldt M, Meens J, Bange FC, Pich A, Gerlach GF, Goethe R (2013) Proteome profiling of *M. avium* subsp. *paratuberculosis* from cows with clinical Johne's disease reveals selective metabolic adaptation in the natural host. *Microbiology* 159, 380-391.

Chatterji BG, Pich A (2013) MALDI imaging mass spectrometry and analysis of endogenous peptides. *Expert Rev Proteomics.* 10, 381-388

Abstracts

2013 wurden 6 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pich, Andreas, (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied von *Disease Markers*.

Zellsortierung - Sorter-Labor

■ **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 assoziierten Forschungsverbänden. 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 2013 wurden ca. 2600 Zellsortierungen für über 100 verschiedene Arbeitsgruppen der MHH durchgeführt. Mit insgesamt 5033 Sortierstunden konnte das Rekordergebnis des Vorjahrs knapp übertroffen werden.

Folgende Veröffentlichungen kamen im Jahr 2013 unter Beteiligung der zentralen Forschungseinrichtung Zellsortierung zustande (Auswahl):

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Zellsortierung - Sorter-Labor

Ackermann M, Lachmann N, Hartung S, Eggenschwiler R, Pfaff N, Happle C, Mucci A, Göhring G, Niemann H, Hansen G, Schambach A, Cantz T, Zweigerdt R, Moritz T (2013) Promoter and lineage independent anti-silencing activity of the A2 ubiquitous chromatin opening element for optimized human pluripotent stem cell-based gene therapy. *Biomaterials*. 2013 Nov 26. [Epub ahead of print]

Andreadis D, Bakopoulou A, Leyhausen G, Epivatianos A, Volk J, Markopoulos A, Geurtsen W (2013) Minor salivary glands of the

lips: a novel, easily accessible source of potential stem/progenitor cells. *Clin Oral Investig*. 2013 Jul 31. [Epub ahead of print]

Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Koidis P, Geurtsen W (2013) Comparative characterization of STRO-1(neg)/CD146(pos) and STRO-1(pos)/CD146(pos) apical papilla stem cells enriched with flow cytometry. *Arch Oral Biol*. 58:1556-68

Busche A, Jirno AC, Welten SP, Zischke J, Noack J, Constabel H, Gatzke AK, Keyser KA, Arens R, Behrens GM, Messerle M (2013)

- Priming of CD8+ T cells against cytomegalovirus-encoded antigens is dominated by cross-presentation. *J Immunol* 190(6):2767-77
- Chaturvedi A, Araujo Cruz MM, Jyotsana N, Sharma A, Yun H, Görlich K, Wichmann M, Schwarzer A, Preller M, Thol F, Meyer J, Haemmerle R, Struys EA, Jansen EE, Modlich U, Li Z, Sly LM, Geffers R, Lindner R, Manstein DJ, Lehmann U, Krauter J, Ganser A, Heuser M (2013) Mutant IDH1 promotes leukemogenesis in vivo and can be specifically targeted in human AML. *Blood* 122:2877-87.
- Diekmann U, Elsner M, Fiedler J, Thum T, Lenzen S, Naujok O (2013) MicroRNA target sites as genetic tools to enhance promoter-reporter specificity for the purification of pancreatic progenitor cells from differentiated embryonic stem cells. *Stem Cell Rev* 9:555-68.
- Emmrich S, Katsman-Kuipers JE, Henke K, Khatib ME, Jammal R, Engeland F, Dasci F, Zwaan CM, den Boer ML, Verboon L, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Danen-van Oorschot AA, Fornerod M, Pieters R, Reinhardt D, Klusmann JH, van den Heuvel-Eibrink MM (2013) miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with t(8;21). *Leukemia*. 2013 Nov 25. [Epub ahead of print]
- Föhse L, Reinhardt A, Oberdörfer L, Schmitz S, Förster R, Malissen B, Prinz I (2013) Differential postselection proliferation dynamics of $\alpha\beta$ T cells, Foxp3+ regulatory T cells, and invariant NKT cells monitored by genetic pulse labeling. *J Immunol*. 191:2384-92.
- Frentzen A, Kusuma A, Guerlevik E, Hueging, K, Knocke S, Ginkel C, Brown R J, Heim M, Dill, M. T., Kroger A, Kalinke U, Kaderali L, Kuehnel F, Pietschmann T (2013) Cell entry, efficient RNA replication, and production of infectious hepatitis C virus progeny in mouse liver-derived cells. *Hepatology*, 2013 Nov 18. [Epub ahead of print]
- Ganesh V, Baru AM, Hesse C, Friedrich C, Glage S, Gohmert M, Jänke C, Sparwasser T (2013) Salmonella Typhimurium Infection Induced CD11b+Gr1+ Cells Ameliorate Allergic Airway Inflammation. *Infect Immun*. 2013 Dec 16. [Epub ahead of print]
- Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz CP, Ballmaier M (2013) The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat*. 34:905-14.
- Gras C, Schulze K, Goudeva L, Guzman CA, Blasczyk R, Figueiredo C (2013) HLA-Universal Platelet Transfusions Prevent Platelet Refractoriness in a Mouse Model. *Hum Gene Ther*. 24:1018-28.
- Hardtke-Wolenski M, Kraus L, Schmetz C, Trautewig B, Noyan F, Vondran FW, Bektas H, Klempnauer J, Jaeckel E, Lieke T (2013) Exchange of Cytosolic Content between T Cells and Tumor Cells Activates CD4 T Cells and Impedes Cancer Growth. *PLoS One*. 8:e78558.
- Höchst B, Schildberg FA, Sauerborn P, Gäbel YA, Gevensleben H, Goltz D, Heukamp LC, Türlér A, Ballmaier M, Gieseke F, Müller I, Kalff J, Kurts C, Knolle PA, Diehl L (2013) Activated human hepatic stellate cells induce myeloid derived suppressor cells from peripheral blood monocytes in a CD44-dependent fashion. *J Hepatol*. 59:528-35.
- Karch I, Schipper E, Christgen H, Kreipe H, Lehmann U, Christgen M (2013) Is upregulation of BCL2 a determinant of tumor development driven by inactivation of CDH1/E-cadherin? *PLoS One*. 8:e73062.
- Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Gigina A, Hussein K, Zeidler C, Welte K, Skokowa J (2013) A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation. *Blood*. 2013 Dec 18. [Epub ahead of print]
- Lachmann, N., Brenning, S., Pfaff, N., Schermeier, H., Dahlmann, J., Phaltane, R., Gruh, I., Modlich, U., Schambach, A., Baum, C., Moritz, T (2013) Efficient in vivo regulation of cytidine deaminase expression in the haematopoietic system using a doxycycline-inducible lentiviral vector system. *Gene Ther* 20:298.
- Lachmann N, Happle C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G, Moritz T (2013) Gene Correction of Human Induced Pluripotent Stem Cells Repairs the Cellular Phenotype in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov 26. [Epub ahead of print]
- Maroz A, Stachorski L, Emmrich S, Reinhardt K, Xu J, Shao Z, Käßler S, Dertmann T, Hitzler J, Roberts I, Vyas P, Juban G, Hennig C, Hansen G, Li Z, Orkin S, Reinhardt D, Klusmann JH (2013) GATA1s induces hyperproliferation of eosinophil precursors in down syndrome transient leukemia. *Leukemia*. 2013 Dec 13. [Epub ahead of print]
- Mayer CT, Huntenburg J, Nandan A, Schmitt E, Czeloth N, Sparwasser T (2013) CD4 blockade directly inhibits mouse and human CD4(+) T cell functions independent of Foxp3(+) Tregs. *J Autoimmun*. 47:73-82
- Nowak-Imialek M, Lachmann N, Herrmann D, Jacob F, Niemann H (2013) Identification and characterization of Oct4-EGFP expressing cells in transgenic pit testis. *Reprod Fertil Dev*. 26:210
- Noyan F, Lee YS, Hardtke-Wolenski M, Knoefel AK, Taubert R, Baron U, Manns MP, Jaeckel E (2013) Donor-specific regulatory T cells generated on donor B cells are superior to CD4+CD25high cells in controlling alloimmune responses in humanized mice. *Transplant Proc*. 45:1832-7.
- Prinz I, Thamm K, Port M, Weissinger EM, Stadler M, Gabaev I, Jacobs R, Ganser A, Koenecke C (2013) Donor V δ 1+ $\gamma\delta$ T cells expand after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and show reactivity against CMV-infected cells but not against progressing B-CLL. *Exp Hematol Oncol*. 2:14
- Puttur F, Arnold-Schrauf C, Lahl K, Solmaz G, Lindenberg M, Mayer CT, Gohmert M, Swallow M, van Helt C, Schmitt H, Nitschke L, Lambrecht BN, Lang R, Messerle M, Sparwasser T (2013) Absence of Siglec-H in MCMV infection elevates interferon alpha production but does not enhance viral clearance. *PLoS Pathog*. 9:e1003648
- Rollenhagen M, Buettner FF, Reismann M, Jirno AC, Grove M, Behrens GM, Gerardy-Schahn R, Hanisch FG, Mühlhoff M

(2013) Polysialic acid on neuropilin-2 is exclusively synthesized by the polysialyltransferase ST8SialIV and attached to mucin-type o-glycans located between the b2 and c domain. *J Biol Chem* 288(32):22880-92.

Schulz O, Ugur M, Friedrichsen M, Radulovic K, Niess JH, Jalkanen S, Krueger A, Pabst O (2013) Hypertrophy of infected Peyer's patches arises from global, interferon-receptor, and CD69-independent shutdown of lymphocyte egress. *Mucosal Immunol.* 2013 Dec 18. doi: 10.1038/mi.2013.105. [Epub ahead of print]

Tabeling C, Scheer H, Schönrock SM, Runge F, Gutbier B, Lienau J, Hamelmann E, Opitz B, Suttorp N, Mayer K, Behrens GM, Tschernig T, Witznath M (2013) NOD1 Ligation Suppressed Murine Allergen-Specific T Cell Proliferation and Airway Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 Nov 26. [Epub ahead of print]

Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Kuehnau W, Klusmann JH, Reinhardt D, Welte K (2013) Involvement of p53 in the cytotoxic activity of the NAMPT inhibitor FK866 in myeloid leukemic cells. *Int J Cancer.* 132:766-74

Velaga S, Ukena SN, Höpting M, Ivanyi P, Borchers S, Mischak-Weissinger EM, Hamwi I, Buchholz S, Ganser A, Franzke A (2013) Reconstitution and phenotype of Tregs in CMV reactivating patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Invest.* 42:18-35.

Winterberg T, Vieten G, Feldmann L, Yu Y, Hansen G, Hennig C, Ure BM, Kuebler JF (2013) Neonatal murine macrophages show enhanced chemotactic capacity upon toll-like

receptor stimulation. *Pediatr Surg Int.* [Epub ahead of print]

Ziętara N, Łyszkiewicz M, Witzlau K, Naumann R, Hurwitz R, Langemeier J, Bohne J, Sandrock I, Ballmaier M, Weiss S, Prinz I, Krueger A (2013) Critical role for miR-181a/b-1 in agonist selection of invariant natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110:7407-12.

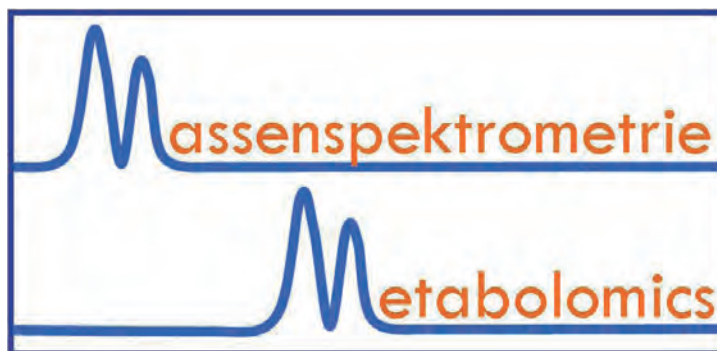
Metabolomics

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Volkhard Kaever

■ **Ansprechpartner:** Prof. Dr. Volkhard Kaever

Tel.: 0511/532-2798 • E-Mail: kaever.volkhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/metabolomics.html

■ Keywords: ZFA Metabolomics, targeted Metabolomics, non-targeted Metabolomics, Massenspektrometrie



Forschungsprofil

Die Research Core Unit Metabolomics (ZFA 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) sowie weitere Massenspektrometer (API 3000 und API 4000) zur Verfügung. Gekoppelt an moderne HPLC-Systeme (z.B. Shimadzu Nexera) sind diese im Hinblick auf analytische Sensitivität und Spezifität extrem leistungsfähig und eignen sich damit exzellent sowohl für die Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen als auch für die Identifizierung unbekannter Metaboliten bei unterschiedlichen biologischen und diagnostischen Fragestellungen.

Derzeit können folgende Analysen durchgeführt werden:

I) Nachweis und Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen

(aufgeführt sind Beispiele, siehe zugehörige Publikationen)

Endogene Metaboliten:

Nukleoside und Nukleotide (einschließlich Basen-modifizierter Nukleoside)

Zyklische Nukleotide

Zyklische Dinukleotide

Histamin und Histaminmetabolite

Steroide (SterolDQ Kit, Biocrates, Innsbruck)

Acylcarnitine, Aminosäuren, biogene Amine, Phospho- und Sphingolipide (p150/p180 IDQ Kits, Biocrates, Innsbruck)
Non-targeted Analysen

Experimentelle Pharmaka (im Rahmen von Grundlagenprojekten)

II) Identifizierung unbekannter niedermolekularer Metaboliten

Hierzu wurden in dem Projekt „Lesch-Nyhan-Syndrom - Metabolomics“ erste eigene Fragmentspektren-Datenbanken mit dem Schwerpunkt "Nukleotide" sowie "Neurotransmitter" erstellt. Die weitergehende bioinformatische Verarbeitung der erhaltenen Messdaten erfolgte dabei unter Verwendung der Software MarVis (<http://marvis.gobics.de/>).

Insgesamt wurden im Jahr 2013 ca. 15.000 Proben von über 50 verschiedenen Einsendern (aus 9 Instituten der MHH sowie weitere weltweite Kooperationspartner) analysiert, wobei die Quantifizierung von bekannten Metaboliten im Vordergrund stand. Daneben bestehen wissenschaftliche Kooperationen mit kommerziellen Unternehmen. Die etablierten Analysen sollen im Jahr 2014 fortgeführt und erweitert werden. Zusätzlich ist der weitere Aufbau von Datenbanken für non-targeted Metabolomics Analysen vorgesehen.

Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Metabolomics:

Deters, M., Hütten, H., KAEVER, V. (2013). Synergistic immunosuppressive effects of the mTOR inhibitor sirolimus and the phytochemical curcumin. *Phytomedicine* 20, 120 - 123

Brunskole Hummel, I., Reinartz, M.T., Kälble, S., BURHENNE, H., Schwede, F., Buschauer, A., Seifert, R. (2013). Dissociations in the effects of β 2-adrenergic receptor agonists on cAMP formation and superoxide production in human neutrophils: support for the concept of functional selectivity. *PLoS One* 8:e64556

Neumann, D., Beermann, S., BURHENNE, H., Glage, S., Hartwig, C., Seifert, R. (2013). The dual H3/4R antagonist thioperamide does not fully mimic the effects of the 'standard' H4R antagonist JNJ 7777120 in experimental murine asthma. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 386, 983-90

Göttle, M., BURHENNE, H., Sutcliffe, D., Jinnah, H.A. (2013). Purine metabolism during neuronal differentiation: the relevance of purine synthesis and recycling. *J. Neurochem.* 127, 805-18

BURHENNE, H., KAEVER, V. (2013). Quantification of cyclic dinucleotides by reversed-phase LC-MS/MS. *Methods Mol. Biol.* 1016, 27-37

Mehne, F.M.P., Gunka, K., Eilers, H., Herzberg, C., KAEVER, V., Stülke, J. (2013). Cyclic-di-AMP homeostasis in *B. subtilis*: both lack and high-level accumulation of the nucleotide are detrimental for cell growth. *J. Biol. Chem.* 288, 2004 - 2017

Beste, K.Y., Spangler, C.M., BURHENNE, H., Koch, K.-W., Shen, Y., Tang, W.-J., KAEVER, V., Seifert, R. (2013). Nucleotidyl cyclase activity of particulate guanylyl cyclase A: Comparison with particulate guanylyl cyclases E and F, soluble guanylyl cyclase and bacterial adenylyl cyclases CyaA and edema factor. *PLoS One* 7, e70223

Beckert, U., Aw, W.Y., BURHENNE, H., Försterling, L., KAEVER, V., Timmons, L., Seifert, R. (2013). The receptor-bound guanylyl cyclase DAF-11 is the mediator of hydrogen peroxide-induced cGMP increase in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One* 8, e72569

Abel, S., Bucher, T., Nicollier, M., Hug, I., Abel zur Wiesch, P., KAEVER, V., Jenal, U. (2013). Bi-modal distribution of the second messenger c-di-GMP controls cell fate and asymmetry during the *Caulobacter* cell cycle. *PLoS Genetics* 9, e1003744

Quebatte, M., Dick, M.S., KAEVER, V., Schmidt, A., Dehio, C. (2013). Dual input control: Activation of *Bartonella henselae* VirB/D4 Type IV secretion by the stringent sigma factor RpoH1 and the BatR/BatS two component system. *Mol. Microbiol.* 90, 756 - 775

Abstracts

2013 wurden 6 Abstracts publiziert.

Elektronenmikroskopie

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Ernst Ungewickell / Prof. Dr. Matthias Ochs

■ **Ansprechpartner:** Dr. Stephanie Groos / Dr. Jan Hegermann

Tel.: 0511/532-6745, 6741 • E-Mail: hegermann.jan@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/clem.html

■ Keywords: Elektronenmikroskopie

Forschungsprofil

Die Elektronenmikroskopie ist ein hochauflösendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen bis in den Nanometerbereich. Es lassen sich subzelluläre Details darstellen, die in der Lichtmikroskopie aufgrund des geringeren Auflösungsvermögens nicht erkannt werden. Es werden keine spezifischen Marker zur Darstellung bestimmter zellulärer Strukturen benötigt. Die EM bietet daher unvoreingenommene Einblicke in den gesamten feinstrukturellen Kontext von Zellen und Geweben. Je nach Fragestellung kommen in der zentralen Forschungseinrichtung verschiedene Techniken zur Anwendung. Sie umfassen chemische Fixierung, Kryo-Fixierung, Einbettung und Ultradünnschnitten jeweils unter Raumtemperatur und Kryo-Bedingungen, Transmissionselektronenmikroskopie, Rasterelektronenmikroskopie, Elektronentomographie sowie Quantifizierung durch Stereologie. Ein kompetentes Team aus Medizinern und Biologen bietet je nach Bedarf Hilfe und Beratung bei Planung und Durchführung der Präparationen, bis hin zu komplett durchgeführten Analysen.

Die ZFE EM ist eingebunden in die Imaging-Plattformen von REBIRTH 2 und dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

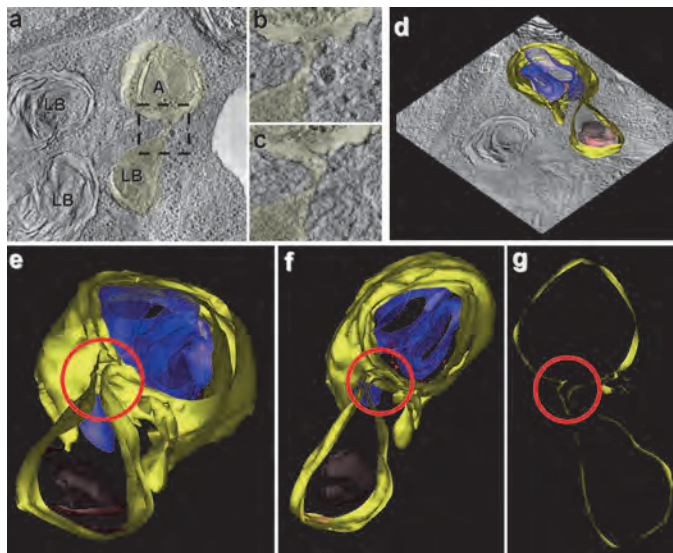


Abb. 1: Elektronentomographie von Zellorganellen in einer Typ-II-Alveolarepithelzelle der Lunge. Durch dreidimensionale Rekonstruktion können drehbare Modelle erstellt werden, die wesentlich zum Verständnis komplexer Strukturen beitragen. Zu sehen ist hier ein Autophagosom (A) neben einem Lamellenkörper (LB). Erst durch den Einsatz von Tomographie konnte hier eine Verbindung der beiden Organellen erkannt werden: sie sind von einer gemeinsamen, kontinuierlichen Biomembran umgeben. In Bild a, b und c sind Einzelbilder aus dem virtuell generierten Bildstapel gezeigt (b und c: Vergrößerungen); d zeigt das dreidimensionale Modell im Bildzusammenhang. In e, f und g sieht man das Modell in verschiedenen Drehwinkeln: Die Verbindung der beiden Organellen wird deutlich (roter Kreis)!

Publikationen unter Beteiligung der Elektronenmikroskopie:

Albrecht UV, von Jan U, Sedlacek L, Groos S, Suerbaum S, Vonberg RP. Standardized, App-based disinfection of iPads in a clinical and nonclinical setting: comparative analysis. *J Med Internet Res.* (2013) 15:e176

Borst, E. M., Kleine-Albers, J., Gabaev, I., Babic, M., Wagner, K., Binz, A., Degenhardt, I., Kalesse, M., Jonjic, S., Bauerfeind, R., and Messerle, M. The human cytomegalovirus UL51 protein is essential for viral genome cleavage-packaging and interacts with the terminase subunits pUL56 and pUL89. (2013) *J Virol* 87:1720-1732

Breitbart A, Scharf GM, Duncker D, Widera C, Gottlieb J, Vogel A, Schmidt S, Brandes G, Heuft HG, Lichtinghagen R, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J, Heineke J. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One.* (2013) 8:e80454

Ebel C, Brandes G, Radtke C, Rohn K, Wewetzer K. Clonal in vitro analysis of neurotrophin receptor p75-immunofluorescent cells reveals phenotypic plasticity of primary rat olfactory ensheathing cells. *Neurochem Res.* (2013) 38:1078-87

Gazdhar A, Temuri A, Knudsen L, Gugger M, Schmid RA, Ochs M, Geiser T. Targeted gene transfer of hepatocyte growth factor to alveolar type II epithelial cells reduces lung fibrosis in rats. *Hum Gene Ther.* (2013) 24:105-16

Gortner L, Monz D, Mildau C, Shen J, Kasoha M, Laschke MW, Rooffs T, Schmiedl A, Meier C, Tutdibi E. Bronchopulmonary dysplasia in a double-hit mouse model induced by intrauterine hypoxia and postnatal hyperoxia: closer to clinical features? *Ann Anat.* (2013) 195:351-8

Kirstein MM, Boukouris AE, Pothiraju D, Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Schütt J, Orlik J, Kühnel F, Hegermann J, Manns MP, Vogel A. Activity of the mTOR inhibitor RAD001, the dual mTOR and PI3-kinase inhibitor BEZ235 and the PI3-kinase inhibitor BKM120 in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* (2013) 33:780-93

Knudsen L, Atochina-Vasserman EN, Guo CJ, Scott PA, Haenni B, Beers MF, Ochs M, Gow AJ. NOS2 Is Critical to the Development of Emphysema in Sftpd Deficient Mice but Does Not Affect Surfactant Homeostasis. *PLoS One.* (2014) 9:e85722

Knudsen L, Ochs K, Boxler L, Tornøe I, Lykke-Sorensen G, Mackay RM, Clark HW, Holmskov U, Ochs M, Madsen J. Surfactant protein D (SP-D) deficiency is attenuated in humanised mice expressing the Met(11)Thr short nucleotide polymorphism of SP-D: implications for surfactant metabolism in the lung. *J Anat.* (2013) 223:581-92

Monz D, Tutdibi E, Mildau C, Shen J, Kasoha M, Laschke MW, Rooffs T, Schmiedl A, Tschernig T, Bieback K, Gortner L. Human umbilical cord blood mononuclear cells in a double-hit model of bronchopulmonary dysplasia in neonatal mice. *PLoS One.* (2013) 8:e74740

Mühlfeld C, Ochs M. Quantitative microscopy of the lung: a problem-based approach. Part 2: stereological parameters and study designs in various diseases of the respiratory tract. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* (2013) 305:L205-21

Omar M, Hansmann F, Kreutzer R, Kreutzer M, Brandes G, Wewetzer K. Cell type- and isotype-specific expression and regulation of β -tubulins in primary olfactory ensheathing cells and Schwann cells in vitro. *Neurochem Res.* (2013) 38:981-8

Sandbaumhüter, M., Dohner, K., Schipke, J., Binz, A., Pohlmann, A., Sodeik, B., and Bauerfeind, R. Cytosolic herpes simplex virus capsids not only require binding inner tegument protein pUL36 but also pUL37 for active transport prior to secondary envelopment. *Cell Microbiol* (2013) 15:248-269

Scharf M, Neef S, Freund R, Geers-Knörr C, Franz-Wachtel M, Brandis A, Krone D, Schneider H, Groos S, Menon MB, Chang KC, Kraft T, Meissner JD, Boheler KR, Maier LS, Gaestel M, Scheibe RJ. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases 2 and 3 regulate SERCA2a expression and fiber type composition to modulate skeletal muscle and cardiomyocyte function. *Mol Cell Biol.* (2013) 33:2586-602

Schilling T, Brandes G, Tudorache I, Cebotari S, Hilfiker A, Meyer T, Biskup C, Bauer M, Waldmann KH, Bach FW, Haverich A, Hassel T. In vivo degradation of magnesium alloy LA63 scaffolds for temporary stabilization of biological myocardial grafts in a swine model. *Biomed Tech (Berl).* (2013) 58:407-16

Schipke J, Mayhew TM, Mühlfeld C. Allometry of left ventricular myocardial innervation. *J Anat.* (2013) doi: 10.1111/joa.12151. [Epub ahead of print]

Schmeckeber S, Mauritz C, Katsirintaki K, Sgodda M, Puppe V, Duerr J, Schubert SC, Schmiedl A, Lin Q, Paleček J, Draeger G, Ochs M, Zenke M, Cantz T, Mall MA, Martin U. Keratinocyte growth factor and dexamethasone plus elevated cAMP levels synergistically support pluripotent stem cell differentiation into alveolar epithelial type II cells. *Tissue Eng Part A.* (2013) 19:938-51

Stephan M, Suhling H, Schade J, Wittlake M, Tasic T, Klemann C, Pabst R, Jurawitz MC, Raber KA, Hoymann HG, Braun A, Glaab T, Hoffmann T, Schmiedl A, von Hörsten S. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in an animal model of experimental asthma: a matter of dose, route, and time. *Physiol Rep.* (2013) 1:e00095

Abstracts

2013 wurden 4 Abstracts publiziert.

Transcriptomics

■ **Verantwortlich:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

■ **Ansprechpartner:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

Tel.: 0511/532-5814 • E-Mail: dittrich.oliver@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/Transcriptomics.html



Abb. 1: .

Forschungsprofil

Die Research Core Unit Transcriptomics

Die Research Core Unit Transcriptomics (RCUT) steht allen Kliniken und Instituten der MHH zur Durchführung Microarray-basierter Transkriptomanalytik offen. Die beteiligten MitarbeiterInnen verfügen über eine breite Erfahrung rund um Planung, methodische Durchführung, Auswertung und Veröffentlichung von mRNA-Expressionsstudien. Angeboten wird eine große Bandbreite an Microarray-Formaten zur Erfassung von mRNA- oder microRNA-Expression für verschiedene Organismen unter Einsatz der Technologie-Plattformen von Agilent Technologies oder Affymetrix.

Software-Bereitstellung zur Analyse von RNA-Expressionsdaten

Im Jahr 2013 lag einer der Schwerpunkte der Arbeit von RCUT in der Bereitstellung von Software zur Analyse von RNA-Expressionsdaten. Für drei kommerzielle Programme - GeneSpring, Ingenuity Pathway Analysis und Qlucore Omics Explorer - wurden Einzellizenzen angeschafft und ein Outlook-basiertes Buchungssystem wurde etabliert. Nach initialer Registrierung und Buchung können diese Programme von MHH-MitarbeiterInnen zur Auswertung ihrer





	Qualitätskontrolle	Intuitive Nutzbarkeit	Initiale Datenanalyse / Pilotexperimente	Auswahl verfügbarer Analyse-Optionen	Pathway / Netzwerk-Analysen	Visualisierungs-Optionen	Analyse großer Datensätze
RCUTAS 	+	+	+			+	+
GeneSpring Expression 	+		+	+	+	+	+
Qlucore Omics Explorer 	+	+	+	+		+	+
Ingenuity Pathway Analysis 		+			+	+	

Abb. 2: Durch RCUT unterstützte Analyseprogramme und deren jeweilige Stärken.

Expressionsdaten genutzt werden. Neben diesen kommerziellen Lösungen steht ab sofort das erste offizielle Release der in der Core Unit entwickelten Software „RCUTAS“ zur Verfügung.

Erstes Release der Analyse-Software RCUTAS (v1.0)

Die Excel-basierte Analyse-Software RCUTAS (Research Core Unit Transcriptomics Analysis System) stellt eine wichtige Ergänzung zu kommerziell verfügbaren Auswerteprogrammen dar. RCUTAS dient der routinemäßigen Übergabe generierter Expressionsdaten durch RCUT an die Nutzer zum Zwecke weiterführender Analyse. Übergeben wird nicht die Gesamtheit angefallener Rohdaten, sondern ein sorgfältig ausgewählter Datenextrakt. Dieser Extrakt wird in einem durch RCUT-Mitarbeiter durchgeführten Importprozess in die Analyse-Software eingeladen. Auf Basis langjähriger Erfahrung wird hierfür der hinreichend informative Teil der Rohdaten ausgewählt, wobei das Augenmerk auf eine gute Balance zwischen Informationsgehalt und Übersichtlichkeit der übergebenen Daten ausgerichtet ist. Parallel werden Annotations-Informationen zu den gemessenen RNAs zusätzlich in RCUTAS integriert.

Nach Übergabe der somit bereitgestellten Daten eröffnen sich dem Nutzer eine Reihe von Möglichkeiten, den Informationsgehalt der Expressionsdaten zu erschließen. RCUTAS besitzt umfangreiche Auswahloptionen, um neben den eigentlichen Messwerten Zusatzinformationen zu visualisieren (z.B. Annotationen, Qualitätsparameter, ...). Verhältniszahlen zu vergleichender Proben (Ratios) können flexibel berechnet, formatiert und angeordnet werden. Weiterhin lassen sich komplexe Filterungen anhand selbst festgelegter Schwellenwerte durchführen und die Ergebnisse als farbkodierte Heatmap exportieren.

Das Grundkonzept von RCUTAS basiert auf 4 Anforderungen, welche die Software gleichzeitig von gängigen kommerziellen - sowie vielen frei verfügbaren Analyse-Programmen abgrenzen.

1) Universelle Verfügbarkeit

RCUTAS läuft unter Microsoft Excel 2003 und 2010. Die implementierten Filter- und Visualisierungsoptionen sind mittels Visual Basic Macros realisiert. Somit kann jeder MHH-Mitarbeiter das Programm unmittelbar nutzen. Einzig die Sicherheitseinstellungen in Excel müssen dahingehend angepasst werden, dass Macros für die Analyse mittels RCUTAS aktiviert bzw. zugelassen werden müssen.

2) Sofortiger Einstieg in Datensichtung

Zum Zeitpunkt der Übergabe an den Nutzer, liegen die Daten einer Studie bereits in umfangreich aufgearbeiteter Form in RCUTAS vor. Wir sprechen hierbei von einer ersten „Konfiguration“ der Studiendaten. Diese erste Konfiguration stellt das Ergebnis einer Vielzahl von Entscheidungen zu den bereits erfolgten Rohdatenprozessierungsschritten dar. Ausgehend von langjähriger Erfahrung und unter Einbeziehung des speziellen Studienhintergrundes werden die Daten durch die RCUT-Leitung (mittels speziell entwickelter Programm-Module) vorformatiert und damit für die RCUTAS-Funktionalität nutzbar gemacht. Genauigkeit, relative Vergleichbarkeit und Datengüte sind zu diesem Zeitpunkt bereits auf einem so hohen Niveau, dass der Nutzer sich sofort (also ab Übergabe) auf inhaltliche Aspekte fokussieren kann und kaum Gefahr läuft, groben Fehlinterpretationen aufgrund inadäquater Rohdatenprozessierung aufzuliegen. Sollte der Nutzer es für erforderlich halten, so kann er beliebige weitere Konfigurationen erstellen und dabei den Fokus seiner Analyse auf andere Schwerpunkte verlagern oder gegebenenfalls andere Datentransformations-Optionen für seine Studie wählen oder ausprobieren.

3) Intuitiver Zugang

Ein wesentlicher Schwerpunkt der RCUTAS-Konzeption liegt im Aspekt einer intuitiven Zugänglichkeit. Nutzern mit fundierten wissenschaftlichen Kenntnissen soll durch RCUTAS ein intuitiver Zugang zu Stärke und Umfang transkriptomweiter Veränderungen ermöglicht werden ohne dezidierte Vorkenntnisse in der Microarray-Datenanalyse vorauszusetzen.

Ein hierfür maßgeblicher Unterschied zu den meisten Analyse-Programmen stellt das Format der Messwerte in RCUTAS dar. Es handelt sich um prozessierte Fluoreszenzintensitäten im nicht-logarithmischen Format. Dieser Sachverhalt wird hier deshalb besonders betont, weil üblicherweise logarithmierte Messwerte verwendet werden, die oftmals zusätzlich einer „Baseline Transformation“ unterzogen werden. Als Resultat derartiger Transformationen ergeben sich Zahlenformate, die relative Veränderungen von Transkripten - wenn auch teilweise mathematisch sinnvoll - intuitiv unanschaulich repräsentieren. Verloren geht der absolute Bezug zum Intensitätsniveau, auf dem sich Veränderungen manifestieren. Konkret bedeutet dies, ein zweifacher Unterschied im Expressionsniveau einer RNA, wird identisch gewichtet, egal ob er durch einen Anstieg von 10 auf 20 - oder von 10000 auf 20000 Einheiten erfolgt – und - das Intensitätsniveau kann retrograd nicht mehr rekapituliert werden. In RCUTAS bleiben die Werte nicht-logarithmiert und können mit einer als „BarGraph-Tool“ bezeichneten Funktionalität außerdem in Form eines Intensitätsprofils über die Gesamtheit aller Samples für jedes Transkript individuell visualisiert und anschließend exportiert werden.

4) Eignung für Pilotexperimente

Niemand wird die Tatsache bestreiten, dass die Verlässlichkeit wissenschaftlicher Daten mit zunehmender Anzahl von Replikaten pro Versuchsbedingung steigt. Dies verhält sich bei Microarray-Studien nicht anders. Eine Herausforderung stellen hier allerdings die vergleichsweise hohen Kosten pro Sample dar. In vielen Fällen ist es sinnvoll, vor der Konzeption einer umfangreichen finalen Studie ein Pilotexperiment durchzuführen. Hierbei gibt es Fälle, bei denen eine (vorläufige) Umsetzung mit $n=1$ Sinn machen kann. Gerade solche Pilot-Experimente lassen sich mit vielen Analyse-Programmen und Standard-Applikationen (z.B. Clustering, Principal Component Analysis, Signifikanztests) kaum sinnvoll auswerten. An dieser Stelle kommen insbesondere die Stärken von RCUTAS zum Tragen. Das RCUTAS-Kernmodul zur Auswertung basiert auf Filteralgorithmen, welche, bei adäquat eingestellten Thresholds, auch bei Experimenten mit $n=1$ hinreichend verlässliche Ergebnisse liefern. Durch die Möglichkeit, sich informative Qualitätsparameter neben den Daten anzeigen zu lassen und/oder diese als Kriterien bei durchgeführten Filterprozessen mit heran zu ziehen, manifestiert sich eine weitere Stärke von RCUTAS. Die heutige Generation von Microarrays weist aufgrund generell hoher Performance einen relativ kleinen Anteil technisch beeinträchtigter Messwerte auf. Diese Beeinträchtigungen sind in der Regel sporadischer- und nicht systematischer Natur. Aus diesem Grund stellen diese bei Studien mit $n=3$ oder höher keine nennenswerten Probleme dar. Gibt es pro Bedingung nur einen einzigen Messwert (wie bei Pilot-Studien) muss diesen technischen Ausreißern bei der Datenanalyse eine höhere Beachtung geschenkt werden – genau dies kann RCUTAS in diesen Fällen gewährleisten.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Transcriptomics

Bertram S, Dijkman R, Habjan M, Heurich A, Gierer S, Glowacka I, Welsch K, Winkler M, Schneider H, Hofmann-Winkler H, Thiel V, Pöhlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol* 2013;87(11):6150-6160

Dhamija S, Winzen R, Doerrie A, Behrens G, Kuehne N, Schauerte C, Neumann E, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Holtmann H. Interleukin-17 (IL-17) and IL-1 activate translation of overlapping sets of mRNAs, including that of the negative regulator of inflammation, MCP1P1. *J Biol Chem* 2013;288(26):19250-19259

Haas DA, Bala K, Büsche G, Weidner-Glunde M, Santag S, Kati S, Gramolelli S, Damas M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Rückert J, Varga Z, Keri G, Schulz TF. The Inflammatory Kinase MAP4K4

Promotes Reactivation of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus and Enhances the Invasiveness of Infected Endothelial Cells. *PLoS Pathog* 2013;9(11):e1003737

Handschick K, Beuerlein K, Jurida L, Bartkuhn M, Müller H, Soelch J, Weber A, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Scharfe M, Jarek M, Stellzig J, Schmitz ML, Kracht M. Cyclin-Dependent Kinase 6 Is a Chromatin-Bound Cofactor for NF-kappaB-Dependent Gene Expression. *Mol Cell* 2014;53(2):193-208

Scharf M, Neef S, Freund R, Geers-Knörr C, Franz-Wachtel M, Brandis A, Krone D, Schneider H, Groos S, Menon MB, Chang KC, Kraft T, Meissner JD, Boheler KR, Maier LS, Gaestel M, Scheibe RJ. Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinases 2 and 3 Regulate SERCA2a Expression and Fiber Type Composition To Modulate Skeletal Muscle and Cardiomyocyte Function. *Mol Cell*

Biobank

■ **Leiter:** Prof. Dr. Thomas Illig

■ **Ansprechpartner:** Prof. Dr. Thomas Illig

Tel.: 0511/532-7856 • E-Mail: illig.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/25209.html

■ Keywords: Biobank, -Omics analyses, association study, molecular epidemiology, molecular medicine

Forschungsprofil

Viele komplexe Erkrankungen (Volkserkrankungen) nehmen in den industrialisierten Ländern stark zu und bedeuten eine große Belastung für die Kosten des Gesundheitswesens. Das exakte Verständnis der molekularen Mechanismen komplexer Erkrankungen ist daher entscheidend für die Entwicklung effektiver Diagnostik- und Behandlungsstrategien. Forschungsschwerpunkte der Biobank der MHH (Hannover Unified Biobank = HUB) sind molekulare Analysen bei komplexen Erkrankungen (allergische Erkrankungen wie Asthma oder das Atopische Ekzem, kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes und Adipositas, neurologische Erkrankungen, Nierenerkrankungen) und deren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Ernährung). Die HUB greift dabei auf -Omics Daten (Genomics, Transcriptomics, Epigenomics, Metabolomics) in Patientenkollektiven und epidemiologischen Studien zurück. Im Fokus liegen dabei molekulare Assoziationsstudien in humanen Populationen, um das Verständnis molekularer Mechanismen, die komplexen Erkrankungen vorausgehen oder durch diese verändert werden zu verbessern. In den letzten Jahren haben sich große internationale Genetik-Meta-Analyse-Konsortien zusammengeschlossen, um neue DNA Varianten für komplexe Erkrankungen zu identifizieren und deren Rolle für die Entstehung, Diagnostik und Therapie der Erkrankung zu beschreiben. Teammitglieder der HUB sind an mehreren dieser Konsortien beteiligt und tragen entscheidend dazu bei, neue Genvarianten für komplexe Erkrankungen zu identifizieren und deren funktionelle Bedeutung aufzuklären. Weiterhin wurden Studien mit metabolomischen und epigenomischen Daten durchgeführt, ausgewertet und publiziert. Ziel ist es nun diese Art der Untersuchungen auf Patientenkollektive der MHH anzuwenden. Die Biobank kooperiert eng mit dem Helmholtz Zentrum München, sowie zahlreichen nationalen und internationalen Forschungsgruppen.

Forschungsprojekte

Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation

A) Summary:

Environmental factors such as tobacco smoking may have long-lasting effects on DNA methylation patterns, which might lead to changes in gene expression and in a broader context to the development or progression of various diseases.

We conducted an epigenome-wide association study (EWAs) comparing current, former and never smokers from 1793 participants of the population-based KORA F4 panel, with replication in 479 participants from the KORA F3 panel, carried out by the 450K BeadChip with genomic DNA obtained from whole blood.

We observe wide-spread differences in the degree of site-specific methylation (with p-values ranging from $9.31E-08$ to $2.54E-182$) as a function of tobacco smoking in each of the 22 autosomes, with the percent of variance explained by smoking ranging from 1.31 to 41.02. Depending on cessation time and pack-years, methylation levels in former smokers were found to be close to the ones seen in never smokers. In addition, methylation-specific protein binding patterns were observed for cg05575921 within AHRN, which had the highest level of detectable changes in DNA methylation associated with tobacco smoking (-24.40% methylation; $p = 2.54E-182$), suggesting a regulatory role for gene expression.

The results of our study confirm the broad effect of tobacco smoking on the human organism, but also show that quitting tobacco smoking presumably allows regaining the DNA methylation state of never smokers.

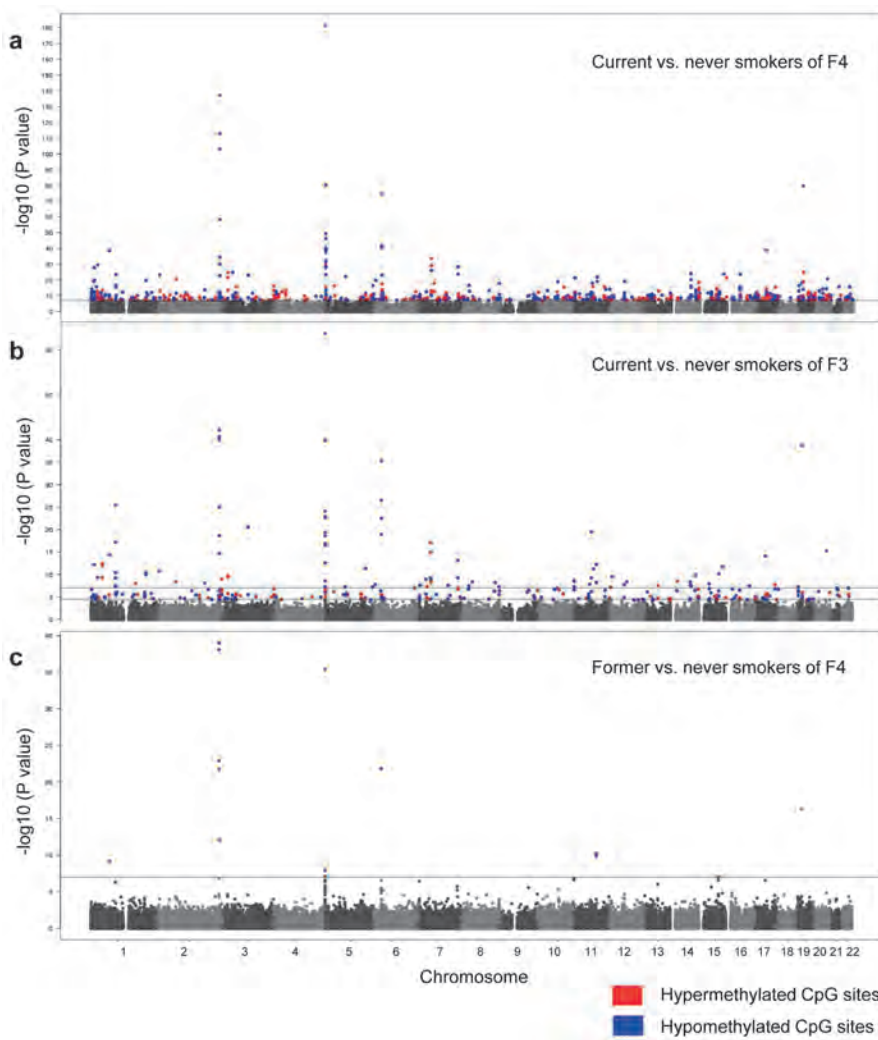


Fig. 1: Genome-wide effect of current and former tobacco smoking on DNA methylation displayed by Manhattan Plots. The continuous lines mark the $1E-07$ significance thresholds, the lower line in Figure 1b marks the $5E-05$. The significant CpG sites are color coded with the direction of the aberration in current/former smokers, using blue for hypomethylated and red for hypermethylated CpG sites. a) Current vs. never smokers of the F4 discovery panel; b) Current vs. never smokers of the F3 replication panel; c) Former vs. never smokers of the F4 discovery panel.

B) Introduction:

Epigenetic changes have been causally related to a variety of disease conditions including monogenic and complex multifactorial diseases. The establishment and maintenance of epigenetic modifications, such as DNA methylation, can be modulated by environmental factors.

Tobacco smoking is a leading cause of disease and premature death worldwide. The complex, dynamic and reactive mixture of an estimated 7,000 chemicals affects every organ system in the body and causes a wide spectrum of

cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases as well as various types of cancer, in particular lung cancer, through mechanisms that include DNA damage, inflammation, and oxidative stress. So far, it is yet insufficiently known how these mechanisms are triggered by tobacco smoking, but an association with altered DNA methylation patterns has been shown for a number of single genes, mostly cancer-related, and in genome-wide methylation studies. These studies on tobacco smoking were relatively limited regarding the density of CpG site coverage and/or the number of samples analyzed. Although a few studies have already been carried out with the Illumina 27K BeadChip, this array is limited by the fact that it only targets CpG sites located within the proximal promoter region of transcription start sites, with a focus on loci implicated in cancer. Until now only a few studies concerning tobacco smoking have been accomplished with the 450K BeadChip.

C) Results and discussion:

1. Genome-wide effect of tobacco smoking on the methylation status:

To investigate the effect of tobacco smoking on DNA methylation, we performed a genome-wide DNA methylation analysis with the Illumina 450K BeadChip using DNA obtained from whole blood. Visual presentation of the genome-wide distribution of the significant, differentially-methylated CpG sites of current vs. never smokers in the discovery (F4; current N=262, never N=749) and replication (F3; current N=236, never N=232) panel are represented as Manhattan Plots in Figure 1a and 1b respectively.

Depending upon the smoking status, we identified 972 CpG sites with differential methylation levels after conservative correction for multiple testing ($p \leq 1E-07$) throughout the genome in F4, of which 187 CpG sites could be replicated in F3 ($p \leq 5E-5$). The most striking and significant CpG site, cg05575921 (current smokers; F4: -24.40%, $p = 2.54E-182$, explained variance = 41.02%; F3: -23.29%, $p = 1.81E-64$, explained variance = 39.69%), is located in the region of chromosome 5p15.3 within the AHRR gene. The human AHRR (aryl hydrocarbon receptor repressor) codes for an evolutionary conserved bHLH-PAS (basic helix-loop-helix/Per-AHR nuclear translocator (ARNT)-Sim) protein. This protein is part of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) signaling cascade, which mediates dioxin toxicity, is involved in regulation of cell growth and differentiation and the modulation of the immune system. Further, the AHR reveals a crosstalk with estrogen receptor signaling impacting thereby cell proliferation and metabolism by P450 enzymes. Tobacco smoke is a remarkable source of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) that trigger the AHR signaling pathway, leading to several pathological effects in humans through AHR-dependent changes in gene expression. AHRR is a known tumor suppressor, mediating detoxification of PAHs, which are the principle carcinogenic agents causing tobacco-related lung and other cancers. Overall, the difference in DNA methylation between current and never smokers was found to be only slightly more pronounced in males than in females.

The differential methylation for the three most significant loci (AHRR - cg05575921, ALPP/ALPPL2 - cg21566642 and F2RL3 - cg03636183), was validated via Sequenom's EpiTYPER approach on 20 randomly selected current and never smokers of the KORA F4 panel.

2. Genome-wide effect of former tobacco smoking on the methylation status:

To investigate if the changes in DNA methylation remain after quitting tobacco smoking, we analyzed the DNA methylation level of former smokers compared to never smokers in the F4 panel (former N=782, never N=749). In former smokers, the methylation levels of most CpG sites, which were differentially-methylated in current vs. never smokers, were almost comparable to the state found in never smokers. However, 13 of the 187 replicated CpG sites showed significantly lower methylation levels also in former smokers compared to never smokers, although differences were less pronounced. Except for cg03604011, all of the significant CpG sites in former smokers were hypomethylated compared to never smokers.

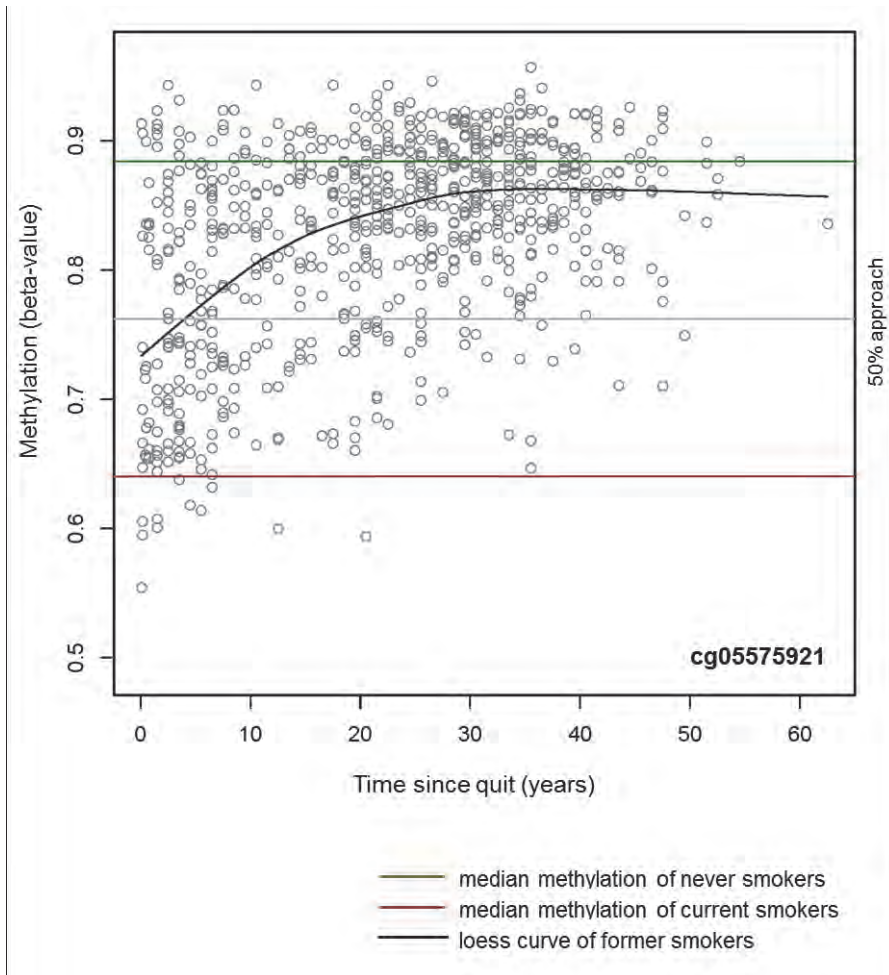


Fig. 2: Influence of cessation time on the DNA methylation state of cg05575921. The years required for former smokers to obtain a median β -value methylation state at CpG site cg05575921 that is closer to or equals the one of never smokers is illustrated by a loess curve in the scatterplot; the x-axis displays the cessation time in years, the y-axis displays the methylation level with the use of numbers between 0 (for 0% methylation) and 1 (for 100% methylation); horizontal brown line: median methylation level of current smokers; horizontal green line: median methylation level of never smokers; horizontal grey line: center line of current and never smokers median β -value methylation

3. The effect of cessation time and cumulative smoke exposure (pack-years) on DNA methylation in former smokers:

It is not known over which time course DNA methylation is subject to change, but it is assumed that it occurs CpG site specific. Therefore, we assessed the linear effect of time after quitting smoking on the degree of DNA methylation in the former smokers of the F4 panel, which was found to be significant in 36 of the 187 CpG sites ($p = 8.44E-08 - 7.73E-44$, explained variance = 3.15 - 21.48%). To get an impression of the time period that may be needed for former smokers in order to get to the median β -value methylation state of never smokers, a smooth curve was plotted in the scatter plot. Years needed for former smokers to get a median β -value methylation state that is closer to or equals the one of never smokers are visualized by scatter plots. While in the majority of cases a relatively fast approach to the level of never smokers could be detected in former smokers who have quit recently, further approach seemed to slow down substantially depending on how many years or decades ago a person quit smoking. Interestingly, the degree of methylation difference between current vs. never smokers did not seem to have an impact on how close former smokers could come to the state of never smokers after quitting. For example, cg05575921 within AHRR, which exhibited the highest difference in median β -value methylation (current smokers; -21.09%) showed a relatively fast approach to the methylation level of never smokers within the first years of quitting, although this approach seemed to stagnate after a few decades as former smokers never completely approached the level of never smokers.

However, dynamic changes in DNA methylation in former smokers did not only occur in response to cessation time, but also in response to cumulative smoke exposure (pack-years), and were found to be significant in 14 CpG sites. All 14 CpG sites were also significant in time since quit and replicated in F3.

D) Conclusions:

In summary, we observe evidence of significant differences in the degree of site-specific methylation in each of the 22 autosomes as a function of tobacco smoking, identifying 187 differentially-methylated CpG sites by array-based DNA methylation analysis. The corresponding genes play roles mostly in the development and function of the cellular, hematological, immune, cardiovascular, tumorigenic or reproduction system. Depending on cessation time and pack-years, methylation levels in former smokers were found to be close to the ones seen in never smokers. The results of our study confirm the broad effect of tobacco smoking on the human organism. Revealing the underlying molecular mechanisms that alter the epigenome due to environmental triggers will be an important aspect of future studies.

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zeilinger, Sonja (Dr.), Abteilung für Molekulare Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Waldenberger, Melanie (Dr.), Abteilung für Molekulare Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München,

Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Biobank

Berndt SI, Gustafsson S, Magi R, Ganna A,, Illig T,, North KE, Loos RJ, Ingelsson E. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet* 2013;45(5):501-512

Codd V, Nelson CP, Albrecht E,, Klopp N,, Spector TD, van der Harst P, Samani NJ. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet* 2013;45(4):422-427

Cousminer DL, Berry DJ, Timpson NJ, Ang W, Thiering E, Byrne EM, Taal HR, Huikari V, Bradfield JP, Kerkhof M, Groen-Blokhuis MM, Kreiner-Moller E, Marinelli M, Holst C, Leinonen JT, Perry JR,

Surakka I, Pietilainen O, Kettunen J, Anttila V, Kaakinen M, Sovio U, Pouta A, Das S, Lagou V, Power C, Prokopenko I, Evans DM, Kemp JP, St Pourcain B, Ring S, Palotie A, Kajantie E, Osmond C, Lehtimäki T, Viikari JS, Kahonen M, Warrington NM, Lye SJ, Palmer LJ, Tiesler CM, Flexeder C, Montgomery GW, Medland SE, Hofman A, Hakonarson H, Guxens M, Bartels M, Salomaa V, ReproGen Consortium, Murabito JM, Kaprio J, Sorensen TI, Ballester F, Bisgaard H, Boomsma DI, Koppelman GH, Grant SF, Jaddoe VW, Martin NG, Heinrich J, Pennell CE, Raitakari OT, Eriksson JG, Smith GD, Hypponen E, Jarvelin MR, McCarthy MI, Ripatti S, Widen E, Early Growth Genetics (EGG) Consortium. Genome-wide association and longitudinal analyses reveal genetic loci linking pubertal height

- growth, pubertal timing and childhood adiposity. *Hum Mol Genet* 2013;22(13):2735-2747
- Dastani Z, Johnson T, Kronenberg F, Nelson CP, Assimes TL, Marz W, CARDIoGRAM Consortium, ADIPOGen Consortium, Richards JB. The shared allelic architecture of adiponectin levels and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2013;229(1):145-148
- Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Illig T, Klopp N, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45(11):1345-1352
- Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Illig T, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013;45(7):808-812
- Ellinghaus D, Zhang H, Zeissig S, Illig T, Schreiber S, Parkes M, Franke A. Association Between Variants of PRDM1 and NDP52 and Crohn's Disease, Based on Exome Sequencing and Functional Studies. *Gastroenterology* 2013;145(2):339-347
- Erdmann J, Stark K, Esslinger UB, Rumpf PM, Koelsing D, de Wit C, Kaiser FJ, Braunholz D, Medack A, Fischer M, Zimmermann ME, Tennstedt S, Graf E, Eck S, Aherrahou Z, Nahrstaedt J, Wilenborg C, Bruse P, Braenne I, Nothen MM, Hofmann P, Braund PS, Mergia E, Reinhard W, Burgdorf C, Schreiber S, Balmforth AJ, Hall AS, Bertram L, Steinhagen-Thiessen E, Li SC, Marz W, Reilly M, Kathiresan S, McPherson R, Walter U, CARDIoGRAM, Ott J, Samani NJ, Strom TM, Meitinger T, Hengstenberg C, Schunkert H. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction. *Nature* 2013;504(7480):432-436
- Evans DM, Brion MJ, Paternoster L, Kemp JP, McMahon G, Munafò M, Whitfield JB, Medland SE, Montgomery GW, GIANT Consortium, CRP Consortium, TAG Consortium, Timpson NJ, St Pourcain B, Lawlor DA, Martin NG, Dehghan A, Hirschhorn J, Davey Smith G. Mining the human phenome using allelic scores that index biological intermediates. *PLoS Genet* 2013;9(10):e1003919
- Fall T, Hagg S, Magi R, Illig T, McCarthy MI, Ingelsson E, Prokopenko I, European Network for Genetic and Genomic Epidemiology (ENGAGE) consortium. The role of adiposity in cardiometabolic traits: a mendelian randomization analysis. *PLoS Med* 2013;10(6):e1001474
- Faraco J, Lin L, Kornum BR, Klopp N, Deloukas P, Wijmenga C, Hallmayer J, Onengut-Gumuscu S, Rich SS, Winkelmann J, Mignot E. ImmunoChip Study Implicates Antigen Presentation to T Cells in Narcolepsy. *PLoS Genet* 2013;9(2):e1003270
- Ganesh SK, Tragante V, Guo W, Illig T, Levy D, Keating BJ, Asselbergs FW. Loci influencing blood pressure identified using a cardiovascular gene-centric array. *Hum Mol Genet* 2013;22(8):1663-1678
- Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sen Gupta S, Klopp N, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45(11):1274-1283
- Goek ON, Prehn C, Sekula P, Romisch-Margl W, Doring A, Gieger C, Heier M, Koenig W, Wang-Sattler R, Illig T, Suhre K, Adamski J, Kottgen A, Meisinger C. Metabolites associate with kidney function decline and incident chronic kidney disease in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(8):2131-2138
- Guo Y, Lanktree MB, Taylor KC, Hakonarson H, Lange LA, Keating BJ, IBC 50K SNP array BMI Consortium. Gene-centric meta-analyses of 108 912 individuals confirm known body mass index loci and reveal three novel signals. *Hum Mol Genet* 2013;22(1):184-201
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Klopp N, O'Donovan M, Owen MJ, Williams J. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2013;45(6):712-712a
- Hein R, Flesch-Janys D, Dahmen N, Illig T, Easton DF, Hall P, Chang-Claude J. A genome-wide association study to identify genetic susceptibility loci that modify ductal and lobular postmenopausal breast cancer risk associated with menopausal hormone therapy use: a two-stage design with replication. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(2):529-542
- Hek K, Demirkan A, Lahti J, Illig T, Newman AB, Tiemeier H, Murabito J. A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2013;73(7):667-678
- Hinney A, Wolters B, Pütter C, Grallert H, Illig T, Hebebrand J, Reinher T. No impact of obesity susceptibility loci on weight regain after a lifestyle intervention in overweight children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(11-12):1209-1213
- Ho JE, Chen WY, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Cheng S, Ghorbani A, Coglianese E, Emilsson V, Johnson AD, Walter S, Franceschini N, O'Donnell CJ, CARDIoGRAM Consortium, CHARGE Inflammation Working Group, Dehghan A, Lu C, Levy D, Newton-Cheh C, CHARGE Heart Failure Working Group, Lin H, Felix JF, Schreiter ER, Vasan RS, Januzzi JL, Lee RT, Wang TJ, Assimes TL, Deloukas P, Erdmann J, Holm H, Kathiresan S, König IR, McPherson R, Reilly MP, Roberts R, Samani NJ, Schunkert H, Stewart AF. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest* 2013;123(10):4208-4218
- Holmans P, Moskva V, Jones L, Sharma M, International Parkinson's Disease Genomics Consortium, Vedernikov A, Buchel F, Sadd M, Bras JM, Bettella F, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, Mittag F, Gibbs JR, Schulte C, Durr A, Guerreiro R, Hernandez D, Brice A, Stefansson H, Majamaa K, Gasser T, Heutink P, Wood NW, Martinez M, Singleton AB, Nalls MA, Hardy J, Morris HR, Williams NM. A pathway-based analysis provides additional support for an immune-related genetic susceptibility to Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2013;22(5):1039-1049
- Hotze M, Baurecht H, Rodriguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Folster-Holst R, Adamski J, Illig T, Ring J, Weidinger S. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy* 2014;69(1):132-135

- Hu YJ, Berndt SI, Gustafsson S, Ganna A, Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) Consortium, Hirschhorn J, North KE, Ingelsson E, Lin DY. Meta-analysis of Gene-Level Associations for Rare Variants Based on Single-Variant Statistics. *Am J Hum Genet* 2013;93(2):236-248
- Jaremek M, Yu Z, Mangino M, Mittelstrass K, Prehn C, Singmann P, Xu T, Dahmen N, Weinberger KM, Suhre K, Peters A, Döring A, Hauner H, Adamski J, Illig T, Spector TD, Wang-Sattler R. Alcohol-induced metabolomic differences in humans. *Transl Psychiatry* 2013;3:e276
- Karrasch S, Flexeder C, Behr J, Holle R, Huber RM, Jorres RA, Nowak D, Peters A, Wichmann HE, Heinrich J, Schulz H, KORA Study Group. Spirometric reference values for advanced age from a South German population. *Respiration* 2013;85(3):210-219
- Klebe S, Golmard JL, Nalls MA, Saad M, Singleton AB, Bras JM, Hardy J, Simon-Sanchez J, Heutink P, Kuhlenbaumer G, Charfi R, Klein C, Hagenah J, Gasser T, Wurster I, Lesage S, Lorenz D, Deuschl G, Durif F, Pollak P, Damier P, Tison F, Durr A, Amouyel P, Lambert JC, Tzourio C, Maubaret C, Charbonnier-Beaufel F, Tahiri K, Vidailhet M, Martinez M, Brice A, Corvol JC, French Parkinson's Disease Genetics Study Group, International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC). The Val158Met COMT polymorphism is a modifier of the age at onset in Parkinson's disease with a sexual dimorphism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(6):666-673
- Knoll N, Jarick I, Volckmar AL, Klingenspor M, Illig T, Grallert H, Gieger C, Wichmann HE, Peters A, Hebebrand J, Scherag A, Hinney A. Gene set of nuclear-encoded mitochondrial regulators is enriched for common inherited variation in obesity. *PLoS One* 2013;8(2):e55884
- Ladwig KH, Brockhaus AC, Baumert J, Lukaschek K, Emeny RT, Kruse J, Codd V, Häfner S, Albrecht E, Illig T, Samani NJ, Wichmann HE, Gieger C, Peters A. Posttraumatic Stress Disorder and Not Depression Is Associated with Shorter Leukocyte Telomere Length: Findings from 3,000 Participants in the Population-Based KORA F4 Study. *PLoS One* 2013;8(7):e64762
- Lal D, Trucks H, Møller RS, Hjalgrim H, Koeleman BP, de Kovel CG, Visscher F, Weber YG, Lerche H, Becker F, Schankin CJ, Neubauer BA, Surges R, Kunz WS, Zimprich F, Franke A, Illig T, Ried JS, Leu C, Nürnberg P, Sander T, EMINet Consortium, EPICURE Consortium. Rare exonic deletions of the RBFox1 gene increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(2):265-271
- Li H, Gan W, Lu L, Dong X, Han X, Hu C, Yang Z, Sun L, Bao W, Li P, He M, Sun L, Wang Y, Zhu J, Ning Q, Tang Y, Zhang R, Wen J, Wang D, Zhu X, Guo K, Zuo X, Guo X, Yang H, Zhou X, DIAGRAM Consortium, AGEN-T2D Consortium, Zhang X, Qi L, Loos RJ, Hu FB, Wu T, Liu Y, Liu L, Yang Z, Hu R, Jia W, Ji L, Li Y, Lin X. A genome-wide association study identifies GRK5 and RASGRP1 as type 2 diabetes loci in Chinese Hans. *Diabetes* 2013;62(1):291-298
- Lieb W, Jansen H, Loley C, Pencina MJ, Nelson CP, Newton-Cheh C, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Boerwinkle E, Hall AS, Hengstenberg C, Laaksonen R, McPherson R, Thorsteinsdottir U, Ziegler A, Peters A, Thompson JR, König IR, Erdmann J, Samani NJ, Vasan RS, Schunkert H, CARDIoGRAM, Assimes TL, Deloukas P, Erdmann J, Holm H, Kathiresan S, König IR, McPherson R, Reilly MP, Roberts R, Samani NJ, Schunkert H, Stewart AF. Genetic predisposition to higher blood pressure increases coronary artery disease risk. *Hypertension* 2013;61(5):995-1001
- Lluis A, Ballenberger N, Illi S, Schieck M, Kabesch M, Illig T, Schleich I, von Mutius E, Schaub B. Regulation of T17 markers early in life through maternal farm exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):864-871
- Mechelli R, Umeton R, Policano C, Annibali V, Coarelli G, Ricigliano VA, Vittori D, Fornasiero A, Buscarinu MC, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium, Romano S, Salvetti M, Ristori G. A „candidate-interactome“ aggregate analysis of genome-wide association data in multiple sclerosis. *PLoS One* 2013;8(5):e63300
- Mehta D, Heim K, Herder C, Carstensen M, Eckstein G, Schurmann C, Homuth G, Nauck M, Völker U, Roden M, Illig T, Gieger C, Meitinger T, Prokisch H. Impact of common regulatory single-nucleotide variants on gene expression profiles in whole blood. *Eur J Hum Genet* 2013;21(1):48-54
- Menni C, Zhai G, Macgregor A, Prehn C, Romisch-Margl W, Suhre K, Adamski J, Cassidy A, Illig T, Spector TD, Valdes AM. Targeted metabolomics profiles are strongly correlated with nutritional patterns in women. *Metabolomics* 2013;9(2):506-514
- Pandey RC, Michel S, Schieck M, Binia A, Liang L, Klopp N, Franke A, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Illig T, Kabesch M. Polymorphisms in extracellular signal-regulated kinase family influence genetic susceptibility to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(4):1245-1247
- Pandey RC, Michel S, Tesse R, Binia A, Schedel M, Liang L, Klopp N, Franke A, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Illig T, Kabesch M. Genetic variation in the Toll-like receptor signaling pathway is associated with childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):602-605
- Parsa A, Fuchsberger C, Kottgen A, ..., Illig T, ..., Fox CS, Kao WL, Boger CA. Common Variants in Mendelian Kidney Disease Genes and Their Association with Renal Function. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(12):2105-2117
- Paul DS, Albers CA, Rendon A, Voss K, Stephens J, HaemGen Consortium, van der Harst P, Chambers JC, Soranzo N, Ouweland WH, Deloukas P. Maps of open chromatin highlight cell type-restricted patterns of regulatory sequence variation at hematological trait loci. *Genome Res* 2013;23(7):1130-1141
- Pesch B, Gawrych K, Rabstein S, ..., Illig T, Klopp N, ..., Riboli E, Bruning T, Vineis P. N-acetyltransferase 2 Phenotype, Occupation, and Bladder Cancer Risk: Results from the EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(11):2055-2065
- Petersen AK, Zeilinger S, Kastenmüller G, Römisch-Margl W, Brügger M, Peters A, Meisinger C, Strauch K, Hengstenberg C, Pagel P,

- Huber F, Mohny RP, Grallert H, Illig T, Adamski J, Waldenberger M, Gieger C, Suhre K. Epigenetics meets metabolomics: An epigenome-wide association study with blood serum metabolic traits. *Hum Mol Genet* 2014;23(2):534-545
- Pichler I, Del Greco MF, Gogele M, Lill CM, Bertram L, Do CB, Eriksson N, Foroud T, Myers RH, PD GWAS Consortium, Nalls M, Keller MF, International Parkinson's Disease Genomics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Benyamin B, Whitfield JB, Genetics of Iron Status Consortium, Pramstaller PP, Hicks AA, Thompson JR, Minelli C. Serum iron levels and the risk of Parkinson disease: a mendelian randomization study. *PLoS Med* 2013;10(6):e1001462
- Pinto LA, Michel S, Klopp N, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Gorski M, Illig T, Kabesch M. Polymorphisms in the IRF-4 gene, asthma and recurrent bronchitis in children. *Clin Exp Allergy* 2013;43(10):1152-1159
- Potaczek DP, Michel S, Sharma V, Zeilinger S, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Illig T, Kabesch M. Different FCER1A polymorphisms influence IgE levels in asthmatics and non-asthmatics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(5):441-449
- Raffler J, Romisch-Margl W, Petersen AK, Pagel P, Blochl F, Hengstenberg C, Illig T, Meisinger C, Stark K, Wichmann HE, Adamski J, Gieger C, Kastenmuller G, Suhre K. Identification and MS assisted interpretation of genetically influenced NMR signals in human plasma. *Genome Med* 2013;5(2):13
- Raitoharju E, Seppälä I, Lyytikäinen LP, Levula M, Oksala N, Klopp N, Illig T, Laaksonen R, Kähönen M, Lehtimäki T. A comparison of the accuracy of Illumina HumanHT-12 v3 Expression BeadChip and TaqMan qRT-PCR gene expression results in patient samples from the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis* 2013;226(1):149-152
- Randall JC, Winkler TW, Kutalik Z, Illig T, Lindgren CM, North KE, Heid IM. Sex-stratified Genome-wide Association Studies Including 270,000 Individuals Show Sexual Dimorphism in Genetic Loci for Anthropometric Traits. *PLoS Genet* 2013;9(6):e1003500
- Reiner AP, Hartiala J, Zeller T, Illig T, Benjamin EJ, Hazen SL, Allayee H. Genome-wide and gene-centric analyses of circulating myeloperoxidase levels in the charge and care consortia. *Hum Mol Genet* 2013;22(16):3381-3393
- Ried JS, Baurecht H, Stuckler F, Krumsiek J, Gieger C, Heinrich J, Kabesch M, Prehn C, Peters A, Rodriguez E, Schulz H, Strauch K, Suhre K, Wang-Sattler R, Wichmann HE, Theis FJ, Illig T, Adamski J, Weidinger S. Integrative genetic and metabolite profiling analysis suggests altered phosphatidylcholine metabolism in asthma. *Allergy* 2013;68(5):629-636
- Rietveld CA, Medland SE, Derringer J, Illig T, Benjamin DJ, Cesarini D, Koellinger PD. GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science* 2013;340(6139):1467-1471
- Rzehak P, Grote V, Lattka E, Weber M, Gruszfeld D, Socha P, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Giovannini M, Verduci E, Goyens P, Martin F, Langhendries JP, Demmelmair H, Klopp N, Illig T, Koletzko B, for the European Childhood Obesity Trial Study Group. Associations of IGF-1 gene variants and milk protein intake with IGF-I concentrations in infants at age 6months - Results from a randomized clinical trial. *Growth Horm IGF Res* 2013;23(5):149-158
- Sabater-Lleal M, Huang J, Chasman D, Illig T, Strachan DP, Hamsten A, O'Donnell CJ. Multiethnic meta-analysis of genome-wide association studies in >100 000 subjects identifies 23 fibrinogen-associated Loci but no strong evidence of a causal association between circulating fibrinogen and cardiovascular disease. *Circulation* 2013;128(12):1310-1324
- Sabater-Lleal M, Huang J, Chasman DI, Illig T, Strachan DP, Hamsten A, O'Donnell CJ. A Multi-Ethnic Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies in Over 100,000 Subjects Identifies 23 Fibrinogen-Associated Loci but no Strong Evidence of a Causal Association between Circulating Fibrinogen and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2013;128(12):1310-1324
- Saxena R, Saleheen D, Been LF, Garavito ML, Braun T, Bjornnes A, Young R, Ho WK, Rasheed A, Frossard P, Sim X, Hassanali N, Radha V, Chidambaram M, Liju S, Rees SD, Ng DP, Wong TY, Yamauchi T, Hara K, Tanaka Y, Hirose H, McCarthy MI, Morris AP, DIAGRAM, MuTHER, AGEN, Basit A, Barnett AH, Katulanda P, Matthews D, Mohan V, Wander GS, Singh JR, Mehra NK, Ralhan S, Kambh MI, Mulvihill JJ, Maegawa H, Tobe K, Maeda S, Cho YS, Tai ES, Kelly MA, Chambers JC, Kooner JS, Kadowaki T, Deloukas P, Rader DJ, Danesh J, Sanghera DK. Genome-wide association study identifies a novel locus contributing to type 2 diabetes susceptibility in Sikhs of Punjabi origin from India. *Diabetes* 2013;62(5):1746-1755
- Schieck M, Michel S, Suttner K, Illig T, Zeilinger S, Franke A, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Kerzel S, Kabesch M. Genetic variation in T17 pathway genes, childhood asthma, and total serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):888-891
- Siegert S, Yu Z, Wang-Sattler R, Illig T, Adamski J, Hampe J, Nikolaus S, Schreiber S, Krawczak M, Nothnagel M, Nothlings U. Diagnosing Fatty liver disease: a comparative evaluation of metabolic markers, phenotypes, genotypes and established biomarkers. *PLoS One* 2013;8(10):e76813
- Sim X, Jensen RA, Ikram MK, Cotch MF, Li X, MacGregor S, Xie J, Smith AV, Boerwinkle E, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Glazer NL, Lumley T, McKnight B, Psaty BM, de Jong PT, Hofman A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Aspelund T, Eiriksdottir G, Harris TB, Jonasson F, Launer LJ, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Attia J, Baird PN, Harrap S, Holliday EG, Inouye M, Rochtchina E, Scott RJ, Viswanathan A, Global BPGen Consortium, Li G, Smith NL, Wiggins KL, Kuo JZ, Taylor KD, Hewitt AW, Martin NG, Montgomery GW, Sun C, Young TL, Mackey DA, van Zuydam NR, Doney AS, Palmer CN, Morris AD, Rotter JI, Tai ES, Gudnason V, Vingerling JR, Siscovick DS, Wang JJ, Wong TY. Genetic loci for retinal arteriolar microcirculation. *PLoS One* 2013;8(6):e65804

Taal HR, St Pourcain B, Thiering E,, Klopp N,, Timpson NJ, Widen E, Wilson JF. Common variants at 12q15 and 12q24 are associated with infant head circumference. *Nat Genet* 2013;45(6):713-713a

Tabassum R, Chauhan G, Dwivedi OP, Mahajan A, Jaiswal A, Kaur I, Bandesh K, Singh T, Mathai BJ, Pandey Y, Chidambaram M, Sharma A, Chavali S, Sengupta S, Ramakrishnan L, Venkatesh P, Aggarwal SK, Ghosh S, Prabhakaran D, Srinath RK, Saxena M, Banerjee M, Mathur S, Bhansali A, Shah VN, Madhu SV, Marwaha RK, Basu A, Scaria V, McCarthy MI, DIAGRAM, INDICO, Venkatesan R, Mohan V, Tandon N, Bharadwaj D. Genome-wide association study for type 2 diabetes in Indians identifies a new susceptibility locus at 2q21. *Diabetes* 2013;62(3):977-986

Then C, Wahl S, Kirchofer A, Grallert H, Krug S, Kastenmüller G, Römisch-Margl W, Claussnitzer M, Illig T, Heier M, Meisinger C, Adamski J, Thorand B, Huth C, Peters A, Prehn C, Heukamp I, Laumen H, Lechner A, Hauner H, Seissler J. Plasma Metabolomics Reveal Alterations of Sphingo- and Glycerophospholipid Levels in Non-Diabetic Carriers of the Transcription Factor 7-Like 2 Polymorphism rs7903146. *PLoS One* 2013;8(10):e78430

Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaelsson K, Vandenput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL, Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium, Streeten EA, Theodoratou E, Julia A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouweland WH, Kraft P, Cooper C, Marz W, Power C, Loos RJ, Wang TJ, Jarvelin MR, Whitaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013;10(2):e1001383

Walker C, Holzapfel C, Loos R, Mander A, Klopp N, Illig T, Caterson I, Hauner H, Jebb S. Genetic predisposition to an adverse lipid profile limits the improvement in total cholesterol in response to weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(12):2589-2595

Weidinger S, Willis-Owen SA, Kamatani Y,, Illig T,, Mark Lathrop G, Irvine AD, Moffatt MF. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet* 2013;22(23):4841-4856

Xu T, Holzapfel C, Dong X, Bader E, Yu Z, Prehn C, Perstorfer K, Jaremek M, Roemisch-Margl W, Rathmann W, Li Y, Wichmann HE, Wallaschofski H, Ladwig KH, Theis F, Suhre K, Adamski J, Illig T, Peters A, Wang-Sattler R. Effects of smoking and smoking cessation on human serum metabolite profile: results from the KORA cohort study. *BMC Med* 2013;11(1):60

Yoneyama S, Guo Y, Lanktree MB,, Illig T,, Reiner AP, Keating B, Taylor KC. Gene-centric meta-analyses for central adiposity traits in up to 57 412 individuals of European descent confirm known loci and reveal several novel associations. *Hum Mol Genet* 2014;23(9):2498-2510

Zeilinger S, Kuhnel B, Klopp N, Baurecht H, Kleinschmidt A, Gieger C, Weidinger S, Lattka E, Adamski J, Peters A, Strauch K, Waldenberger M, Illig T. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One* 2013;8(5):e63812

Abstracts

2013 wurden 23 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Illig, Thomas (Prof.): Leiter der Biomaterialiengruppe der Nationalen Kohorte, Reviewtätigkeiten für Fachjournale (z.B. *Lancet*, *Nature Genetics*, *Nature*); Reviewer für das finnische Forschungsministerium, Reviewer für das norwegische Forschungsministerium, Reviewer für den Wellcome Trust (UK).

Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant

■ **Verantwortlich:** Dr. Anneke Loos

■ **Ansprechpartner:** 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 Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover internen und externen Kunden Dienstleistungen rund um die präklinische biologische Prüfung von Medizinprodukten.

Die Prüfberichte von BioMedimplant 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 werden Untersuchungen zur Bestimmung der antibakteriellen Eigenschaften von Oberflächen und Materialien angeboten.

Neben dem Einsatz internationaler Standardmethoden zur Testung der Bioverträglichkeit werden auch individuell zugeschnittene, neue Verfahren und Prüfsysteme entwickelt.

Zum Service von BioMedimplant gehören außerdem die Beratung zur Prüfstrategie und zu Anforderungen an das Qualitätsmanagement-System (DIN EN ISO 9001 und 17025) sowie Risikomanagement und 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.

Prüfmethoden von BioMedimplant

■ Irritation und Sensibilisierung (ISO 10993-10): In vitro Hautirritationstest mit humanem 3 D-Hautmodell nach OECD439, Local Lymph Node Assay (Maus)

■ Genotoxizität (ISO 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

ZENTRALE FORSCHUNGSEINRICHTUNG

mittels Agar-Diffusions- / Hemmhofstest (modifiziert nach ISO 58940-3), Adhäsionstests (modifiziert nach ISO 22196 /ASTM E2180-01) und einem mikrobiellen Proliferationstest

BioMedimplant engagiert sich ebenfalls in der Normungsarbeit und ist in verschiedenen nationalen DIN-Spiegelgremien (NA 027-02-21 AA "Medizinische Produkte auf Basis des Tissue Engineering " und NA 027-02-12 AA "Biologische Bewertung von Medizinprodukten") sowie internationalen Normungsgremien (ISO TC 150 SC 2 WG7 „Cardiovascular absorbable implants“ und SC7 "Tissue-engineered medical products" sowie ISO TC 194 WG 5 „Cytotoxicity“ und WG 17 „Nanomaterials“) vertreten.

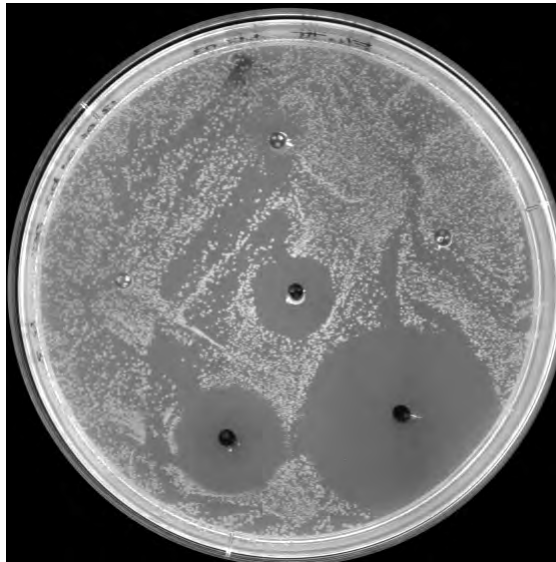


Abb. 1: Hemmhofstest zur Untersuchung der Freisetzung von antibakteriellen Substanzen aus Kathetern. Die drei oberen Katheterstücke zeigen keinen Hemmhof, während der Katheter in der Mitte und die unteren beiden Kathetertypen antibakterielle Substanzen freisetzen.

Medizinische Hochschule Hannover Forschungsbericht 2013