

Medizinische Hochschule Hannover

Forschungsbericht 2020

Forschungsbericht 2020

Herausgeber:
Herr Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Präsident der MHH
Herr Prof. Dr. Frank Bengel, Forschungsdekan der MHH

Bearbeitung und Ansprechpartner:
Petra Linke
Präsidialamt/Forschungsdekanat der Medizinischen Hochschule Hannover
Telefon: 0511 / 532 - 6023
E-Mail: linke.petra@mh-hannover.de

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

Online Präsentation:
Jan Tauwaldt
Präsidialamt/Forschungsdekanat der Medizinischen Hochschule Hannover

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

Wir danken den Mitarbeitern der Bibliothek der Medizinischen Hochschule für ihre Unterstützung bei der Erfassung der Publikationsdaten.
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.
Alle Informationen zum Titelbild/Animation des Forschungsberichtes 2020, welches von Herrn Prof. Dr. Christian Wahl-Schott, Direktor des Instituts für Neurophysiologie, zur Verfügung gestellt wurden: **cAMP-dependent regulation of HCN4 controls the tonic entrainment process in sinoatrial node pacemaker cells**
Fenske S, Hennis K, Roetzer R, Brox V, Becirovic E, Scharr A, Gruner C, Ziegler T, Mehlfeld V, Brennan J, Efimov I, Pauza A, Moser M, Wotjak C, Kupatt C, Goenner R, Zhang R, Zhang H, Zong X, Biel M*, Wahl- Schott* C., finden Sie unter dem LINK: **https://www.mhh.de/forschung/transparenz-in-der-forschung/projektvorstellung-2020** .

Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

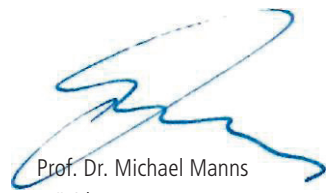
wir freuen uns, Ihnen im vorliegenden Forschungsbericht 2020 einen umfassenden Überblick über die wissenschaftlichen Aktivitäten und Errungenschaften der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) geben zu können.

Dieser Bericht untermauert nicht nur die Exzellenz der MHH, die mit Ihren vielen erfolgreichen Verbundprojekten auch weiterhin zu den forschungsstärksten medizinischen Hochschuleinrichtungen in Deutschland gehört. Vielmehr ist er auch ein eindrucksvoller Beleg für die Vielseitigkeit und Diversität ihrer wissenschaftlichen Leistungen, die sich über alle Kliniken und theoretischen Institute sowie über alle Phasen der akademischen Karriere in einem auf Chancengleichheit und Familienfreundlichkeit ausgerichteten Umfeld erstreckt.

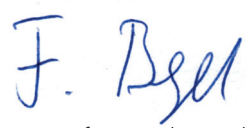
Grundlage des Forschungsberichts 2020 bildet erstmals das digitale Forschungsinformationssystem (FIS) der MHH. Das FIS wurde sukzessive als digitale Datenbank etabliert, in der alle hochschuleigenen Drittmittel-geförderten Projekte erfasst und zusammen mit der zugehörigen Förderinstitution veröffentlicht werden. So werden die Forschungsvorhaben der MHH transparent dargestellt, und es wird der Richtlinie ´Transparenz in der Forschung´ des Niedersächsischen Ministeriums für Wissenschaft und Kultur (MWK) entsprochen.

Trotz dieser Weiterentwicklung orientiert sich die Struktur des Berichts an der vorher über Jahre etablierten Form mit der bereichsspezifischen Darstellung von Forschungsprofilen, Leuchtturmprojekten, sowie Leistungsnachweisen, die mit Zuarbeit der einzelnen Abteilungen zusammengestellt wurden. Allen, die diesen erfolgreichen Umstellungsprozess mitgestaltet haben, sei an dieser Stelle herzlich für ihr Engagement gedankt !

Wir wünschen nun viel Spaß bei der Lektüre und hoffen, dass Sie neben wertvollen Informationen auch Anregungen für neue Projekte und Kooperationen sowie Kontaktmöglichkeiten in unserem stimulierenden akademischen Umfeld entnehmen können.



Prof. Dr. Michael Manns
Präsident



Prof. Dr. Frank Bengel
Forschungsdekan

Inhalt

Vorwort ... 3

Zentrum Anatomie

Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie ... 7
Institut für Neuroanatomie und Zellbiologie ... 13

Zentrum Physiologie

Institut für Molekular- und Zellphysiologie ... 18
Institut für Neurophysiologie ... 23

Zentrum Biochemie

Institut für Biophysikalische Chemie ... 29
Institut für Klinische Biochemie ... 36
Institut für Zellbiochemie ... 45

Zentrum Innere Medizin

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie ... 48
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie ... 65
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation ... 103
Institut Experimentelle Hämatologie ... 130
Klinik für Kardiologie und Angiologie ... 139
Klinik für Rheumatologie ... 155
Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen ... 164
Klinik für Pneumologie ... 175

Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie ... 197
Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin ... 209
Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen ... 215
Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie ... 227

Zentrum Chirurgie

Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie ... 240
Klinik für Kinderchirurgie ... 262
Klinik für Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie ... 266
Klinik für Orthopädie (Annastift) ... 271
Klinik für Unfallchirurgie ... 281
Klinik für Urologie und Urologische Onkologie ... 286
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie ... 293

Kliniken/Institute der Sektion II ohne Zentrumszuordnung

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe ... 304

Zentrum Radiologie

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie ... 318
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie ... 327
Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie ... 337
Klinik für Nuklearmedizin ... 347

Zentrum Neurologische Medizin

Klinik für Neurochirurgie ... 354
Klinik für Neurologie ... 358

Zentrum für Seelische Gesundheit

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie ... 379
Arbeitsbereich Klinische Psychologie und Sexualmedizin ... 395
Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie ... 398

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

Klinik für Augenheilkunde 404
Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde 411
Verbundinstitut für AudioNeurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA) 422
Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie 424

Zentrum Zahn- Mund- und Kieferheilkunde

Klinik für Kieferorthopädie 427
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 429
Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde 434
Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde 439

Kliniken / Institute der Sektion III ohne Zentrumszuordnung

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin 442
Klinik für Rehabilitationsmedizin 448
Institut für Sportmedizin 456
Institut für Allgemein- und Palliativmedizin 463

Zentrum Pathologie, Forensik und Genetik

Institut für Humangenetik 469
Institut für Pathologie 481
Institut für Rechtsmedizin 489
Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung 491
Institut für Klinische Pharmakologie 496
Institut für Pharmakologie 498
Institut für Toxikologie 501
Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien 505

Zentrum Laboratoriumsmedizin

Institut für Immunologie 514
Institut für Klinische Chemie 519
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene 525
Institut für Molekularbiologie 533
Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering 535
Institut für Versuchstierkunde 540
Institut für Virologie 546

Zentrum Öffentliche Gesundheitspflege

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung 558
Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin 566
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie 572
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie 578

Zentrum Biometrie, Medizinische Informatik und Medizintechnik

Institut für Biometrie 581
Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik 585

Twincore

TWINCORE Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH 591
Institut für Experimentelle Infektionsforschung 593
Institut für Experimentelle Virologie 599
Institut für Infektionsimmunologie 603
Institut für Molekulare Bakteriologie 604

HZI

HZI - Abteilung für Infektionsepidemiologie 606

IFB-Tx

Zelltherapeutika - Cellular Therapy Center (CTC); ATMP-GMPDU 611
Transplantationsimmunologie 618

Exzellenzcluster

Exzellenzcluster: Hearing4All 624
Exzellenzcluster: RESIST Resolving Infection Susceptibility 629
REBIRTH: Forschungszentrum für translationale regenerative Medizin 635

Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB 637

Sonderforschungsbereiche

SFB 900: Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle 638

Forschungsgruppen

KFO 311 -(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: 642
FOR 2180: Gradierte Implantate für Sehnen-Knochenübergänge 645
FOR 2799: T Zell Rezeptor 647
FOR 2953: Sialinsäure in Entwicklung und Immunität 649

Deutsches Zentrum für Infektionskrankheiten (DZIF e.V.) 651

BREATH 674

CCC-H 684

CiiM 686

HBRS

Hannover Biomedical Research School (HBRS) 692
Internationales PhD-Programm: MD/PhD Programm Molekulare Medizin 694
Internationales PhD-Programm: Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen (DEWIN) 696
Internationales PhD-Programm: Regenerative Sciences 698
Internationales PhD-Programm: Auditory Sciences 700
Internationales PhD-Programm: Epidemiologie 702
Internationales PhD-Programm: Biomedizinische Datenwissenschaft (BIOMEDAS) 703
StrucMed Programme 705
DFG Clinician Scientist Programm „PRACTIS" 707
Else Kröner Fresenius Stiftung: Forschungskolleg "TITUS" 708
AVIATOR Advanced Clinician Scientist Programm 709

Zentrale Forschungseinrichtungen

RCU - Hannover Unified Biobank (HUB) 710
RCU - CRC - Clinical Research Center 714
RCU - Genomics 717
RCU - Lasermikroskopie 720
RCU - Massenspektrometrie Metabolomics 725
RCU - Präklinische Molekulare Bildgebung 727
RCU - Strukturbiochemie 729
RCU - Zellsortierung (Sorter-Lab) 733

Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

Direktor: Prof. Dr. Christian Mühlfeld (ab 01.01.2019 komm.)
Tel.: 0511-532 2878 • E-Mail: Muehlfeld.Christian@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institut-fuer-funktionelle-und-angewandte-anatomie
Keywords: ageing – bronchopulmonary dysplasia – fibrosis – development – electron microscopy – stereology – 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 experimentelle Untersuchungen zur 3D-Architektur der Lunge, insbesondere der Blutgefäße und zum pulmonalen Surfactantsystem (Typ-II-Alveolarepithelzellen als Surfactantproduzent und Progenitorzelle des Alveolarepithels). Dabei stehen alters- und ernährungsbedingte Veränderungen (inkl. der normalen Entwicklung) sowie klinisch relevante Erkrankungen der Lunge (bronchopulmonale Dysplasie, akuter Lungenschaden, Fibrose) im Mittelpunkt der Untersuchungen. Methodisch liegt der Fokus in der Entwicklung und Anwendung fortgeschrittener mikroskopischer, vor allem elektronenmikroskopischer (Volumen-Elektronenmikroskopie und digitale 3D-Rekonstruktion) und quantitativ-mikroskopischer (stereologischer) Verfahren. Darüber hinaus ist das Institut an klinisch-anatomischen Forschungsprojekten im Rahmen von Kooperationen mit Kliniken der MHH beteiligt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Differentielle Effekte von zucker- und fettinduziertem Übergewicht auf Hypoxie- und Hyperoxie-assoziierte Schäden der Lunge des Herzens sowie ihre Modulierung durch den körpereigenen Stoff Spermidin

Übergewicht und Adipositas sind Gesundheitsprobleme pandemischen Ausmaßes. Laut WHO hat sich das weltweite Vorkommen von Adipositas seit 1975 fast verdreifacht. Im Jahr 2016 waren mehr als 1,9 Mrd. der Erwachsenen übergewichtig. Von diesen waren über 650 Mio. adipös, was 13% der erwachsenen Weltbevölkerung entspricht. Der Hauptgrund für Fettleibigkeit ist ein Ungleichgewicht zwischen aufgenommenen und verbrauchten Kalorien, aber auch die Art der konsumierten Nährstoffe (Kohlenhydrate, Fette oder Proteine) trägt maßgeblich zu Körpergewicht und Gesundheitszustand bei. Fettleibige Menschen sind oft von Einschränkungen der Lungenfunktion und chronischen Lungenkrankheiten wie COPD betroffen, allerdings ist erst wenig darüber bekannt, welche Veränderungen durch Übergewicht in der Gasaustauschregion der Lunge als zentraler Ort der Lungenfunktion verursacht werden.

Ein Ziel dieses Projektes ist es, besser zu verstehen, welche strukturellen und molekularen Veränderungen durch eine zucker- oder fettreiche Fehlernährung in den Zellen der Alveolarregion entstehen, und ob diese die Lunge anfälliger machen für Schäden und Erkrankungen. Eigene Vorexperimente zeigen, dass sich eine zuckerreiche Ernährung negativ auf die Elastizität der Lunge auswirkt und die Zusammensetzung der elastischen Fasern beeinflusst, während eine übermäßige Fettaufnahme eine Verdickung der Blut-Luft-Schranke und besonders des Endothels verursacht. Im nächsten Schritt soll untersucht werden, wie sich diese nahrungsinduzierten Unterschiede unter zusätzlichem pulmonalem Stress auswirken. Dafür testen wir einerseits eine chronische Hypoxie, um eine Minderbelüftung der Lunge bei obstruktiven Lungenerkrankungen zu imitieren, und andererseits eine Hyperoxie, die im Rahmen einer Beatmung von Patienten oder Therapiemaßnahmen

gegen chronische Lungenerkrankungen wie COPD vorkommt. Neben der Messung der Lungenmechanik und einer detaillierten Analyse des Proteoms werden auch strukturelle Veränderungen untersucht, z.B. in der Zusammensetzung der alveolären Septen und der extrazellulären Matrix (Abb.1). So sollen am Ende therapeutisch modulierbare Mechanismen entschlüsselt werden, die für neue Therapieansätze genutzt werden können.

Die Suche nach neuen Therapiemaßnahmen für die adipöse Lunge stellt auch ein weiteres Ziel dieses Projektes dar. Dafür wird das körpereigene Polyamin Spermidin getestet, das lebensverlängernd und kardioprotektiv in gealterten Organismen wirkt. Eine Erhöhung des zellulären Polyaminumsatzes führt zu einer Verringerung von Körperfetteinlagerungen, was zu einem schlanken Phänotyp und einer geringeren Gewichtszunahme unter einer

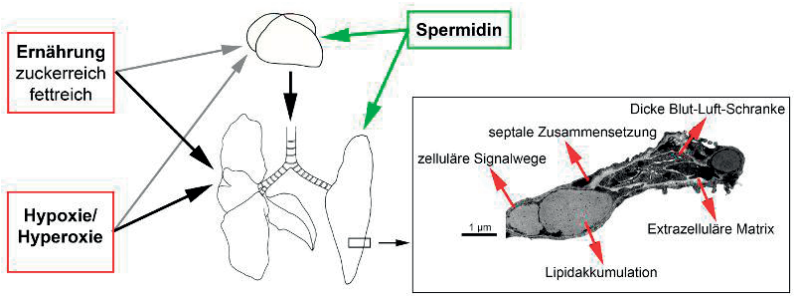


Abb. 1:

fettreichen Diät führt. Alveolarepithelzellen besitzen ein ausgeprägtes Aufnahmesystem für Polyamine und können aktiv Spermidin anreichern. Sowohl eine Hypoxie- als auch eine Hyperoxie-Exposition führt im Tiermodell zu einer Polyaminakkumulation in der Lunge. Außerdem führen schon niedrige Dosen von Spermidin über Expression von Adhäsions- und Tight Junction Proteinen zu einer verbesserten Integrität der Epithelbarriere in den Atemwegen, weswegen Spermidin als neue Therapieoption für chronische Lungenerkrankungen wie COPD diskutiert wird. Eigene Experimente zeigen, dass eine orale Spermidinsupplementierung der fettfutterbedingten Verdickung des Endothels und der Blut-Luft-Schranke signifikant entgegenwirkt. Somit könnte Spermidin gegen ernährungsassoziierte systemische und pulmonale Veränderungen wirksam sein und eine neue Therapieoption gegen Adipositas und übergewichtsassoziierte Lungenerkrankungen darstellen.

» Projektleitung: Schipke, Julia (Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen

» Projektleitung: Brandenberger, Christina (PD Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen

» Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Mall, Marcus (Prof. Dr.), Department für Pädiatrische Pneumologie,Immunologie Inensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland Dürr, Julia (Dr.), Department für Pädiatrische Pneumologie,Immunologie Inensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland Günther, Andreas (Prof. Dr.), Justus-Liebig-Universität Gi, Gießen, Deutschland Mahavadi, Poornima (Dr.), Justus-Liebig-Universität Gi, Gießen, Deutschland Ruppert, Clemens (Dr.), Justus-Liebig-Universität Gi, Gießen, Deutschland; Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Lungenalterung:Einfluss der zellulären Seneszenz auf Lungenentzündungen und Reparatur bei Endotoxin- und Klebsiella pneumoniae-induziertem Lungenschaden

» Projektleitung: Brandenberger, Christina (PD Dr.); Kooperationspartner: Perez-Gil, Jesus (Prof. Dr.), Complutence University of Madrid, Madrid, Spanien; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Structural analysis of premature rabbit lungs with bronchopulmonary dysplasia.

» Projektleitung: Brandenberger, Christina (PD Dr.); Förderung: Chiesi GmbH

Structural analysis of pre-treated premature rabbit lungs with bronchopulmonary dysplasia.

» Projektleitung: Brandenberger, Christina (PD Dr.); Förderung: Chiesi GmbH

Was ist das Problem der Blutgefäße bei bronchopulmonaler Dysplasie

» Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Thébaud, Bernard (Prof. Dr. med.), Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Kanada Morty, Rory (Dr. rer. nat.), University of Gießen and Marburg, Bad Neuheim, Deutschland Seidner, Steven (Prof. Dr. med.), University of Texas Health Science Center, Texas, Vereinigte Staaten von Amerika Hlushchuk, Ruslan (), Universität Bern, Insitut für Anatomie, Bern, Schweiz Rüdiger, Mario (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Dresden, Neonatologie, Dresden, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Charakterisierung der Struktur-Funktionsbeziehungen in der postnatalen Lungenentwicklung der Ratte

» Projektleitung: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. Dr.)

Digitale 3D-Analysen der Ultrastruktur der Alveolarregion der Lunge mittels volumenelektronenmikroskopischer Methoden

» Projektleitung: Schneider, Jan Philipp (Dr.)

Mikrobiologische Untersuchung von Proben fixierter Körperspenderleichen

» Projektleitung: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. Dr.)

Mikromechanik, Surfactant und Struktur der Lunge bei mechanischer Ventilation

» Projektleitung: Knudsen, Lars (Prof. Dr.)

Quantitative Veränderungen der Herzultrastruktur bei Hypertrophie, Insuffizienz und Aging.

» Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Ahrendt N, Steingrüber T, Rajces A, Lopez-Rodriguez E, Eisenberg T, Magnes C, Madeo F, Sedej S, Schmiedl A, Ochs M, Mühlfeld C, Schipke J. Spermidine supplementation and voluntary activity differentially affect obesity-related structural changes in the mouse lung. Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol.Physiol. 2020;319(2):L312-L324

Albert K, Krischer JM, Pfaffenroth A, Wilde S, Lopez-Rodriguez E, Braun A, Smith BJ, Knudsen L. Hidden Microatelectases Increase Vulnerability to Ventilation-Induced Lung Injury. Front.Physiol. 2020;11:530485

Auxerre-Plantie E, Nielsen T, Grunert M, Olejniczak O, Perrot A, Özcelik C, Harries D, Matinmehr F, Dos Remedios C, Mühlfeld C, Kraft T, Bodmer R, Vogler G, Sperling SR. Identification of MYOM2 as a candidate gene in hypertrophic cardiomyopathy and Tetralogy of Fallot, and its functional evaluation in the Drosophila heart. Dis.Model.Mech. 2020;13(12):

Beckers A, Adis C, Schuster-Gossler K, Tveriakhina L, Ott T, Fuhl F, Hegermann J, Boldt K, Serth K, Rachev E, Alten L, Kremmer E, Ueffing M, Blum M, Gossler A. The FOXJ1 target Cfap206 is required for sperm motility, mucociliary clearance of the airways and brain development. Development 2020;147(21):dev188052 [pii]

Boesch M, Baty F, Brutsche MH, Tamm M, Roux J, Knudsen L, Gazdhar A, Geiser T, Khan P, Hostettler KE. Transcriptomic profiling reveals disease-specific characteristics of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir.Res. 2020;21(1):165

Brinkert K, Hedtfeld S, Burhop A, Gastmeier R, Gad P, Wedekind D, Kloth C, Rothschuh J, Lachmann N, Hetzel M, Jirmo AC, Lopez-Rodriguez E, Brandenberger C, Hansen G, Schambach A, Ackermann M, Tümmler B, Munder A. Rescue from Pseudomonas aeruginosa airway infection via stem cell transplantation. Mol.Ther. 2020;

Dillard KJ, Ochs M, Niskanen JE, Arumilli M, Donner J, Kyöstila K, Hytönen MK, Anttila M, Lohi H. Recessive missense LAMP3 variant associated with defect in lamellar body biogenesis and fatal neonatal interstitial lung disease in dogs. PLoS Genet. 2020;16(3):e1008651

Duerr J, Leitz DHW, Szczygiel M, Dvornikov D, Fraumann SG, Kreutz C, Zadora PK, Seyhan Agircan A, Konietzke P, Engelmann TA, Hegermann J, Mulugeta S, Kawabe H, Knudsen L, Ochs M, Rotin D, Muley T, Kreuter M, Herth FJF, Wielpütz MO, Beers MF, Klingmüller U, Mall MA. Conditional deletion of Nedd4-2 in lung epithelial cells causes progressive pulmonary fibrosis in adult mice. Nat.Commun. 2020;11(1):2012

Grothausmann R, Labode J, Hernandez-Cerdan P, Haberthür D, Hlushchuk R, Lobachev O, Brandenberger C, Gie AG, Salaets T, Toelen J, Wagner WL, Mühlfeld C. Combination of microCT and light microscopy for generation-specific stereological analysis of pulmonary arterial branches: a proof-of-concept study. Histochem.Cell Biol. 2020;

Jansing JC, Fiedler J, Pich A, Viereck J, Thum T, Mühlfeld C, Brandenberger C. miR-21-KO Alleviates Alveolar Structural Remodeling and Inflammatory Signaling in Acute Lung Injury. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(3):E822

Kang MH, van Lieshout LP, Xu L, Domm JM, Vadivel A, Renesme L, Mühlfeld C, Hurskainen M, Mizikova I, Pei Y, van Vloten JP, Thomas SP, Milazzo C, Cyr-Depauw C, Whitsett JA, Nogee LM, Wootton SK, Thebaud B. A lung tropic AAV vector improves survival in a mouse model of surfactant B deficiency. Nat.Commun. 2020;11(1):3929

Koop CFA, Marschollek M, Schmiedl A, Proskynitopoulos PJ, Behrends M. Does an Audiovisual Dissection Manual Improve Medical Students' Learning in the Gross Anatomy Dissection Course?. Anat Sci Educ 2020;

Krempaska K, Barnowski S, Gavini J, Hobi N, Ebener S, Simillion C, Stokes A, Schliep R, Knudsen L, Geiser TK, Funke-Chambour M. Azithromycin has enhanced effects on lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients compared to controls [corrected. Respir.Res. 2020;21(1):25

Krischer JM, Albert K, Pfaffenroth A, Lopez-Rodriguez E, Ruppert C, Smith BJ, Knudsen L. Mechanical ventilation-induced alterations of intracellular surfactant pool and blood-gas barrier in healthy and pre-injured lungs. Histochem.Cell Biol. 2020;

Lobachev O. The Tempest in a Cubic Millimeter: Image-Based Refinements Necessitate the Reconstruction of 3D Microvasculature From a Large Series of Damaged Alternately-Stained Histological Sections. IEEE Access 2020;8:13489-13506

Lyutenski S, Erfurt P, Ochs M, Lenarz T. Reprint of Corrosion casting of the temporal bone: Review of the technique. Ann.Anat. 2020;230:151518

Mühlfeld C, Pfeiffer C, Schneider V, Bornemann M, Schipke J. Voluntary activity reverses spermidine-induced myocardial fibrosis and lipid accumulation in the obese male mouse. Histochem.Cell Biol. 2021;155(1):75-88

Mühlfeld C, Wrede C, Molnar V, Rajces A, Brandenberger C. The plate body: 3D ultrastructure of a facultative organelle of alveolar epithelial type II cells involved in SP-A trafficking. Histochem.Cell Biol. 2020;

Muller H, Schmiedl A, Weiss C, Ai M, Jung S, Renner M. DMBT1 is upregulated in lung epithelial cells after hypoxia and changes surfactant ultrastructure. Pediatr. Pulmonol. 2020;55(11):2964-2969

Niehaus M, Straube H, Künzler P, Rugen N, Hegermann J, Giavalisco P, Eubel H, Witte CP, Herde M. Rapid Affinity Purification

of Tagged Plant Mitochondria (Mito-AP) for Metabolome and Proteome Analyses. Plant Physiol. 2020;182(3):1194-1210

Schimmel K, Jung M, Foinquinos A, Jose GS, Beaumont J, Bock K, Grote-Levi L, Xiao K, Bar C, Pfanne A, Just A, Zimmer K, Ngoy S, Lopez B, Ravassa S, Samolovac S, Janssen-Peters H, Remke J, Scherf K, Dangwal S, Piccoli MT, Kleemiss F, Kreutzer FP, Kenneweg F, Leonardy J, Hobuss L, Santer L, Do QT, Geffers R, Braesen JH, Schmitz J, Brandenberger C, Muller DN, Wilck N, Kaever V, Bahre H, Batkai S, Fiedler J, Alexander KM, Wertheim BM, Fisch S, Liao R, Diez J, Gonzalez A, Thum T. Natural Compound Library Screening Identifies New Molecules for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. Circulation 2020;141(9):751-767

Schipke J, Jütte D, Brandenberger C, Autilio C, Perez-Gil J, Bernhard W, Ochs M, Mühlfeld C. Dietary Carbohydrates and Fat Induce Distinct Surfactant Alterations in Mice. Am.J.Respir.Cell Mol.Biol. 2020;

Schmiedl A, Bokel K, Huhn V, Ionescu L, Zscheppang K, Dammann CEL. Bone marrow stem cells accelerate lung maturation and prevent the LPS-induced delay of morphological and functional fetal lung development in the presence of ErbB4. Cell Tissue Res. 2020;380(3):547-564

Schneider JP, Wrede C, Mühlfeld C. The Three-Dimensional Ultrastructure of the Human Alveolar Epithelium Revealed by Focused Ion Beam Electron Microscopy. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(3):

Schröder ML, Angrisani N, Fadeeva E, Hegermann J, Reifenrath J. Laser-structured spike surface shows great bone integrative properties despite infection in vivo. Mater.Sci. Eng.C.Mater.Biol.Appl. 2020;109:110573

Smith BJ, Roy GS, Cleveland A, Mattson C, Okamura K, Charlebois CM, Hamlington KL, Novotny MV, Knudsen L, Ochs M, Hite RD, Bates JHT. Three Alveolar Phenotypes Govern Lung Function in Murine Ventilator-Induced Lung Injury. Front.Physiol. 2020;11:660

Steiniger BS, Pfeffer H, Guthe M, Lobachev O. Exploring human splenic red pulp vasculature in virtual reality: details of sheathed capillaries and the open capillary network. Histochem.Cell Biol. 2020;

Streich K, Smoczek M, Hegermann J, Dittrich-Breiholz O, Bornemann M, Siebert A, Bleich A, Buettner M. Dietary lipids accumulate in macrophages and stromal cells and change the microarchitecture of mesenteric lymph nodes. J.Adv.Res. 2020;24:291-300

Szepes M, Melchert A, Dahlmann J, Hegermann J, Werlein C, Jonigk D, Haverich A, Martin U, Olmer R, Gruh I. Dual Function of iPSC-Derived Pericyte-Like Cells in Vascularization and Fibrosis-Related Cardiac Tissue Remodeling In Vitro. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(23):8947

van Bömmel L, Könneker S, Sonnow L, Krezdorn N, Schmiedl A, Vogt PM. Bone Tunnel Orientation in Suspension Arthroplasty of the Thumb Carpometacarpal Joint: An Anatomical Cadaver Study. Hand (N.Y) 2020;

Wrede C, Hegermann J, Mühlfeld C. Novel cell contact between podocyte microprojections and parietal epithelial cells analyzed by volume electron microscopy. Am.J.Physiol. Renal Physiol. 2020;318(5):F1246-F1251

Yazicioglu T, Mühlfeld C, Autilio C, Huang CK, Bär C, Dittrich-Breiholz O, Thum T, Perez-Gil J, Schmiedl A, Brandenberger C. Aging impairs alveolar epithelial type II cell function in acute lung injury. Am.J.Physiol.Lung Cell. Mol.Physiol. 2020;319(5):L755-L769

Übersichtsarbeiten

Knudsen L, Brandenberger C, Ochs M. Stereology as the 3D tool to quantitate lung architecture. Histochem.Cell Biol. 2020;

Ochs M, Hegermann J, Lopez-Rodriguez E, Timm S, Nouailles G, Matuszak J, Simmons S, Witzenrath M, Kuebler WM. On Top of the Alveolar Epithelium: Surfactant and the Glycocalyx. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(9):

Sehlmeyer K, Ruwisch J, Roldan N, Lopez-Rodriguez E. Alveolar Dynamics and Beyond - The Importance of Surfactant Protein C and Cholesterol in Lung Homeostasis and Fibrosis. Front.Physiol. 2020;11:386

Abstracts

2020 wurde 1 Abstract publiziert.

Promotionen

Fumy MM (Dr. med.): Anatomische Variationen der Insertion der langen Fußmuskulatur am Fuß.

Hohn I (Dr. med. dent.): Der Einfluss des mesenterialen Lymphknotens auf eine durch Adipositas ausgelöste Immunantwort.

Jütte D (Dr. med. dent): Differentielle Effekte von zucker- oder fettinduziertem Übergewicht auf Alveolarepithelzellen Typ II der Maus.

Opitz L (Dr. med.): Vorkommen von Lipofibroblasten in den Interalveolarsepten verschiedener Mausstämme.

Rühl N (Dr. med.): Zusammenspiel von alveolärer Mikromechanik, Flüssigkeitseigenschaften und Epithelschaden im Surfactant Protein B (SP-B) knock-out Maus-Modell.

Schliep R (Dr. rer. nat.): Wachstumsfaktoren und deren Einfluss auf die Regeneration der Lunge im Fibrosemodell: Effekte auf Stammzellen.

Steffen LM (Dr. med.): Surfactant als Therapeutikum im Bleomycin-Modell der Lungenschädigung und -fibrose eine stereologische Analyse.

Wissenschaftspreis

Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.): Robert-Feulgen-Preis der Society for Histochemistry

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.): American Jorunal pf Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Annals of Anatomy, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Histochemistry an Cell Biology, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied

Institut für Neuroanatomie und Zellbiologie

Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

Tel.: 0511-532 2896 • E-Mail: Grothe.Claudia@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-der-mhh/institut-fuer-neuroanatomie-und-zellbiologie

Keywords: FGF-2; dopaminerge Neurone; Entwicklung und Regeneration peripherer Nerven; sensible Dorsalwurzelganglion- und spinale Hinterhornneurone; Nervende- und -regeneration; Amyotrophe Lateralsklerose; Morbus Parkinson; alpha-Synuclein; Spinale Muskelatrophie (SMA);

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses stehen Fragestellungen zu neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen, die wir in Maus- und Rattenmodellen untersuchen. Dabei geht es zum einen um das nigrostriatale System im Zusammenhang mit Morbus Parkinson und mögliche protektive und substituierende therapeutische Strategien, die im alpha-Synuclein Rattenmodell evaluiert werden. Zum anderen geht es um das mesolimbische System im Zusammenhang mit Alkoholmissbrauch, was an Mausmutanten des FGF-2 Systems untersucht wird. Weiterhin verfolgen wir Fragestellungen, die sich aus unserer Expertise im Bereich der peripheren Nervenregeneration ergeben. So beschäftigen wir uns aktuell mit der Frage, welche Mechanismen, z.B. nach peripherem Nerventrauma, zu der Entwicklung von neuropathischen Schmerzen führen. Weiterhin gehen wir der Frage nach, ob das Darm-Mikrobiom einen Einfluss auf die Entwicklung und Regenerationsfähigkeit peripherer Nerven hat. Zu unseren Untersuchungsparametern an Ratten- und Mausmodellen, sowie Zellkultur-Modellen gehören funktionellen Untersuchungen sowie histomorphometrische und molekularbiologische Techniken. Schließlich interessieren wir uns für motoneurondegenerative Erkrankungen, deren Mechanismen wir in Zellmodellen biochemisch und molekularbiologisch untersuchen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

SMABEYOND: Multisystemaspekte der Spinalen Muskelatrophie (SMA) jenseits der Degeneration von Motoneuronen

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) wird klassischerweise als eine neurodegenerative Erkrankung angesehen, die hauptsächlich Kinder betrifft, tatsächlich aber in jedem Alter auftreten kann. Dabei degenerieren die Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm, was zu fortschreitendem Muskelschwund und daraus resultierenden motorischen Einschränkungen führt. Unbehandelt sterben die schwer betroffenen Patienten innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. SMA ist die häufigste genetische Ursache für den Tod von Kleinkindern mit einer Inzidenz von 1:6000 bis zu 1:10000. Dafür verantwortlich sind Mutationen oder Deletionen in beiden Allelen eines einzigen Gens mit dem Namen Survival of Motorneuron 1 (SMN1). Solche Mutationen kommen mit einer Häufigkeit von 1:40 heterozygot in der normalen Bevölkerung vor, ohne dass deren Träger Symptome zeigen. SMA-Patienten mit einem Gendefekt in beiden SMN1-Allelen können aber immer noch eine geringe Menge an SMN-Protein bilden, da Menschen zusätzlich zum SMN1-Gen ein sehr ähnliches SMN2-Gen besitzen. Allerdings verursacht ein Unterschied eines Nukleotids zwischen SMN1 und SMN2 ein verändertes Spleißen der prä-mRNA. Dies führt dazu, dass nur sehr wenig SMN-Protein in voller Länge gebildet wird. Deshalb kann SMN2 den funktionellen Verlust beider SMN1-Allele in SMA-Patienten nicht vollständig kompensieren. SMN hat verschiedene zelluläre Funktionen; die für die Pathologie verantwortlichen

Mechanismen sind aber weiterhin unklar.

Die Konsortiumsmitglieder des EU-geförderten Projekts SMABEYOND haben verschiedene weitere Mechanismen entdeckt, die zu dem Krankheitsbild beitragen könnten: Die Interaktion von SMN mit dem Aktin-bindenden Protein Profilin2a und deren Auswirkung auf das Cytoskelett, ein Einfluss von SMN auf die Endozytose, und die Assoziation von SMN mit Ribosomen mit funktionellen Folgen für die Proteinbiosynthese. SMN ist wird ubiquitär exprimiert und bei der Erkrankung rücken zunehmend periphere Veränderung in den Mittelpunkt von Forschung und Therapie. Im SMABEYOND-Konsortium wird daher untersucht, welche funktionelle Rolle diese Mechanismen bei der Pathogenese der SMA in peripheren Organen spielt.

Gerade durch die Möglichkeit zur therapeutischen Verbesserung im zentralen Nervensystem ist zu erwarten, dass pathologische Effekte der SMN-Defizienz in anderen Organen hervortreten, die bislang aufgrund der geringen Lebenserwartung der Patienten in der Klinik nur eingeschränkt zu beobachten waren. SMABEYOND wird sich klinischen, mechanistischen und translationalen Aspekten von multiplen Organpathologien widmen. Dieser multidisziplinäre Ansatz wird nicht nur zu einem erweiterten Verständnis von SMA als Multiorganerkrankung führen, sondern er hat auch zu Ziel, die Berufsaussichten von Forschenden in einem frühen Stadium ihrer Laufbahn (Early Stage Researchers, ESRs) im Arbeitsgebiet neuromuskulärer Erkrankungen und darüber hinaus zu verbessern. SMABEYOND bringt die führenden Experten in Grundlagen-orientierter und klinischer SMA-Forschung in der EU zusammen, um einen multidisziplinären Forschungsansatz zur SMA-Pathologie in peripheren Organen anzuwenden. Diese Thematik gewinnt angesichts der neuen Behandlungsmöglichkeiten und der daraus entstehenden Patientengruppen sehr hohe Dringlichkeit und rechtfertigt einen umfassenden und gemeinsamen Forschungsansatz.

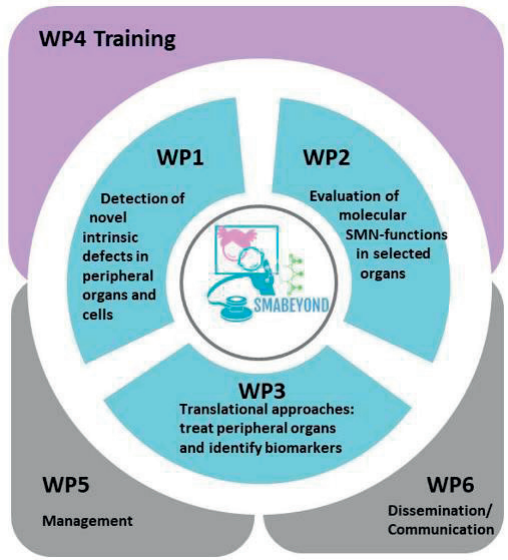


Abb. 1: Gliederung "European Training Network" (ETN) SMABEYOND in Aufgabenbereiche (Work Packages, WP). Blau: Forschung; Purpur: Training; Grau: Management und Kommunikation/Vernetzung;

» Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tizzano, Eduardo (Prof. Dr.), Catalan Health Institute, Barcelona, Spanien; Gillingwater, Thomas (Prof. Dr.), Edinburgh Medical School, Edinburg, Grossbritannien und Nordirland; Viero, Gabriella (Dr.), Institute of Biophysics of the Natl. Research Council, Trento, Italy, Trento, Italien; Jung, Klaus (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule, Hannover, Deutschland; Muntoni, Francesco (Prof. Dr.), University College London (UCL), London, Grossbritannien und Nordirland; van der Pool, Ludo (Prof. Dr.), University Medical Center Utrecht, Utrecht, Niederlande; Wirth, Brunhilde (Prof. Dr.), Universitätsklinik Köln, Köln, Deutschland; Förderung: European Commission

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A network-biology based approach for the development of SMN-independent treatments

» Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Di Schiavi, Elia (Dr.), Institute of Biosciences and Bioresources, Neapel, Italien; Hensel, Niko (Dr.), University of Ottawa, Kanada; Förderung: SMA Europe

Development of guiding Regenerative GEL (GRG) advanced chitosan nerve guides - NerveMatrix

» Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rochkind, Shimon (Prof. Dr.), Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

Dysregulation peripherer Organe in einem Modell für die Spinale Muskelatrophie (SMA) mit verzögerter ASO-Intervention (SMAPERIPHERAL).

» Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hensel, Niko (Dr.), University of Ottawa, Kanada; Förderung: Deutsche Muskelstiftung

Entwicklung von Nanobody-basierten diagnostischen und therapeutischen Werkzeugen zur Früherkennung und Behandlung des Synucleinopathien.

» Projektleitung: Schreiner, Dietmar (Dr.); Förderung: DLR-Projektträger - EUREKA

Forschung und Kooperation auf dem Gebiet der peripheren Nervenregeneration und Neuropathischer Schmerz

» Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.)

Investigation of the regenerative potential of compounds identified in a high-throughput screening in in vitro and in vivo models of Parkinson's disease

» Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Rolle des Fibroblasten-Wachstumsfaktors-2 bei Alkoholkonsumstörungen.

» Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Barak, Segev (Prof. Dr.), Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Änderung der Endozytose bei der spinalen Muskelatrophie (SMA)

» Projektleitung: Lindner, Robert (Dr.); Kooperationspartner: ; Claus, Peter (Prof. Dr.) Institut für Neuroanatomie und Zellbiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Endozytose von Clostridienexotoxinen

» Projektleitung: Lindner, Robert (Dr.); Kooperationspartner: ; Genth, Harald (Prof. Dr.) Institut für Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover

Histologie des Einheilens von Spinnenseide-haltigen Gefäßimplantaten zur Überbrückung langer peripherer Nervenläsionen im Schafsmodell (Projektnummer: 88737)

» Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.); Kooperationspartner: Waldmann, K.H. (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; Radtke, C. (Prof. Dr.), Universitätsklinik für plastische rekonstruktive und ästhetische Chirurgie, Wien, Österreich; Förderung: Volkswagen Stiftung

Originalpublikationen

Ahlskog N, Hayler D, Krueger A, Kubinski S, Claus P, Hammond SM, Wood MJA, Yanez-Munoz RJ, Bowerman M. Muscle overexpression of Klf15 via an AAV8-Spc5-12 construct does not provide benefits in spinal muscular atrophy mice. Gene Ther. 2019;27(10-11):505-515

Allardyce H, Kuhn D, Hernandez-Gerez E, Hensel N, Huang YT, Faller K, Gillingwater TH, Quondamatteo F, Claus P, Parson SH. Renal pathology in a mouse model of severe Spinal Muscular Atrophy is associated with downregulation of Glial Cell-Line Derived Neurotrophic Factor (GDNF). Hum.Mol.Genet. 2020;29(14):2365-2378

Böckers A, Claassen H, Haastert-Talini K, Westermann J. Teaching anatomy under COVID-19 conditions at German universities: recommendations of the teaching commission of the anatomical society. Ann.Anat. 2021;234:151669

Dietzmeyer N, Huang Z, Schüning T, Rochkind S, Almog M, Nevo Z, Lieke T, Kankowski S, Haastert-Talini K. In Vivo and In Vitro Evaluation of a Novel Hyaluronic Acid-Laminin Hydrogel as Luminal Filler and Carrier System for Genetically Engineered Schwann Cells in Critical Gap Length Tubular Peripheral Nerve Graft in Rats. Cell Transplant. 2020;29:963689720910095

Findeisen K, Morticelli L, Goecke T, Kolbeck L, Ramm R, Höffler HK, Brandes G, Korossis S, Haverich A, Hilfiker A. Toward acellular xenogeneic heart valve prostheses: Histological and biomechanical characterization of decellularized and enzymatically deglycosylated porcine pulmonary heart valve matrices. Xenotransplantation 2020;27(5):e12617

Hensel N, Brickwedde H, Tsaknakis K, Grages A, Braunschweig L, Lüders KA, Lorenz HM, Lippross S, Walter LM, Tavassol F, Lienenklaus S, Neunaber C, Claus P, Hell AK. Altered bone development with impaired cartilage formation precedes neuromuscular symptoms in spinal muscular atrophy. Hum.Mol.Genet. 2020;29(16):2662-2673

Hensel N, Raker V, Förthmann B, Buch A, Sodeik B, Pich A, Claus P. The Proteome and Secretome of Cortical Brain Cells Infected With Herpes Simplex Virus. Front.Neurol. 2020;11:844

Rademacher S, Detering NT, Schüning T, Lindner R, Santonicola P, Wefel IM, Dehus J, Walter LM, Brinkmann H, Niewienda A, Janek K, Varela MA, Bowerman M, Di Schiavi E, Claus P. A Single Amino Acid Residue Regulates PTEN-Binding and Stability of the Spinal Muscular Atrophy Protein SMN. Cells 2020;9(11):

Ronchi G, Gambarotta G, Morano M, Fregnan F, Pugliese P, Tos P, Geuna S, Haastert-Talini K. Critical analysis of the value of the rabbit median nerve model for biomedical research on peripheral nerve grafts. J.Tissue Eng.Regen.Med. 2020;14(5):736-740

Schilling T, Bauer M, Hartung D, Brandes G, Tudorache I, Cebotari S, Meyer T, Wacker F, Haverich A, Hassel T. Stabilisation of a Segment of Autologous Vascularised Stomach as a Patch for Myocardial Reconstruction with Degradable Magnesium Alloy Scaffolds in a Swine Model. Crystals 2020;10(6):438

Schöttelndreier D, Langejürgen A, Lindner R, Genth H. Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 (LRP1) Is Involved in the Uptake of Clostridioides difficile Toxin A and Serves as an Internalizing Receptor. Front.Cell.Infect.Microbiol. 2020;10:

Übersichtsarbeiten

Freiin von Hövel F, Kefalakes E, Grothe C. What Can We Learn from FGF-2 Isoform-Specific Mouse Mutants? Differential Insights into FGF-2 Physiology In Vivo. Int.J.Mol.Sci. 2020;22(1):E390 [pii]

Hensel N, Kubinski S, Claus P. The Need for SMN-Independent Treatments of Spinal Muscular Atrophy (SMA) to Complement SMN-Enhancing Drugs. Front.Neurol. 2020;11:45

Huang Z, Powell R, Phillips JB, Haastert-Talini K. Perspective on Schwann Cells Derived from Induced Pluripotent Stem Cells in Peripheral Nerve Tissue Engineering. Cells 2020;9(11):

Kaltenborn A, Krezdorn N, Hoffmann S, Gutcke A, Haastert-Talini K, Vogt PM, Haverich A, Wiegmann B. Ex vivo limb perfusion for traumatic amputation in military medicine. Mil.Med.Res. 2020;7(1):21

Abstracts

2020 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

Brickwedde H (Dr. med. dent.): Intrinsische Dysregulation im Knochen eines Mausmodells der Spinalen Muskelatrophie (SMA).

Donert M (Dr. med.): Analyse konservierter Progenitorzellen des ventralen Mesencephalons von TH-GFP-Mäusenin vitround

nach der intrastriatalen Transplantation in ein Rattenmodell des Morbus Parkinson.

Walter LM (Dr. rer. nat.): Dynamics and regulation of the actin cytoskeleton in the motoneuron disease Spinal Muscular Atrophy (SMA).

Stipendium

Schüning, Tobias: Doktorandenstipendium der Konrad Adenauer Stiftung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): European Society for the Study of Peripheral Nerve Repair and Regeneration (ESPNR), Europäische Union, Gründungsmitglied und Vorsitzende

Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.): BioMed Research International, Grossbritannien und Nordirland, Co-Editor; European Society for the Study of Peripheral Nerve Repair and Regeneration (ESPNR), Europäische Union, Gründungsmitglied; NervClub, Deutschland, Leitung

Institut für Molekular- und Zellphysiologie

Direktor: Prof. Dr. Theresia Kraft

Tel.: 0511-532 6397 • E-Mail: Kraft.Theresia@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/molzellphys

Keywords: Hypertrophe Kardiomyopathie, HCM, HCM-Mutation, hPSC-Kardiomyozyten, molekulare Funktion von Motorproteinen

Forschungsprofil

Die Forschung im Institut für Molekular- und Zellphysiologie ist fokussiert auf molekulare Aspekte von Kontraktion und Motilität.

Unsere Forschungsinteressen reichen von physiologischen und pathophysiologischen Funktionsprinzipien des Sarkomers quergestreifter Muskulatur auf zellulärer und molekularer Ebene bis zur Erforschung isolierter Motorproteine auf Einzelmolekülebene. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Erforschung von Pathomechanismen der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM). Viele Untersuchungen finden in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen der MHH und extern statt.

Physiologie und Pathophysiologie von Kontraktion und Motilität – von der Muskelzelle zum einzelnen Motorprotein

Pathomechanismen der HCM

A. Funktionelle Heterogenität ("contractile imbalance") der Kardiomyozyten als Trigger für HCM
B. Untersuchungen an humanem Myokard
C. Longitudinale Untersuchungen an zellulären Modellen und am HCM-Großtiermodell

hPSC-Kardiomyozyten

A. Maturierung und Typ-Standardisierung
B. Zelluläre Krankheitsmodelle in 2D und 3D

Molekulare Funktion von Motorproteinen

A. Effekte von HCM-Mutationen, Isoformen und posttranslationalen Modifikationen bei Erkrankungen des Herz- und Skelettmuskels
B. Struktur-Funktionsanalysen

Forschungsschwerpunkte:

1. Pathomechanismen der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM): Stochastische, voneinander unabhängige, burst-like Transkription von Wildtyp- und mutiertem Allel (allelic imbalance) und funktionelles Ungleichgewicht zwischen den Kardiomyozyten (contractile imbalance).

- Allelic imbalance und contractile imbalance als Grundlage für zelluläre Unordnung, Hypertrophie und Fibrosierung bei HCM?
- Mechanismen der burst-like Transkription als Grundlage für neue therapeutische Ansätze? –> Humanes Myokardgewebe; zelluläre Modelle aus humanen, stammzellabgeleiteten Kardiomyozyten (hPSC-CMs) mit heterozygoten HCM-Mutationen
- Longitudinale Entwicklung der HCM und pharmakologische Interventionsmöglichkeiten? –> HCM-Schweinemodell

2. Charakterisierung und Maturierung humaner, stammzell-abgeleiteter Kardiomyozyten (hPSC-CMs), zellbasierte Krankheitsmodelle für Kardiomyopathien und andere kardiale Erkrankungen.
- Effekte heterozygoter Mutationen in Sarkomerproteinen auf hPSC-CMs in 2D-Monolayer oder heterozellulären 3D-Konstrukten auf zelluläre Unordnung, Hypertrophie und Fibrose? –> hPS-Zelllinien mit Mutationen im Myosin (MYH7) und im Myosin-bindenden Protein C (MYBPC3), isogene Kontrollen
- Effekte extrazellulärer Matrix auf Maturierung von hPSC-CMs und Modulation Matrix-assoziierter Signalwege? –> hPSC-CMs auf unterschiedlich steifer Matrix.
- Maturierung von CMs in heterozellulären 3D-Konstrukten mit Endothelzellen (ECs) und Fibroblasten (FBs) und unterschiedlichen Matrixeigenschaften? –> hPSC-CMs, FBs, ECs in 3D-Matrices mit definierter Steifheit und Ladung

3. Veränderungen molekularer Funktionen von Motorproteinen durch Mutationen und posttranslationale Modifikationen (u.a. Phosphorylierung, Sumoylierung)
- Auswirkungen von HCM Mutationen in schweren und leichten Ketten des Myosins auf kardiale Funktion? –> Exprimierte und aus Muskelgewebe isolierte Sarkomer-Proteine
- Rolle von Sumoylierung von Skelettmuskel-Myosin bei Kachexie? –> C2C12-Myotuben, Kachexie im Mausmodell
- Molekulare Mechanismen und krankheitsassoziierte Veränderungen von Myosin-, Kinesin- und Dynein-assoziiertem intrazellulärem Transport und Zellmotilität? Effekt von Mikrotubuli-assoziierten Proteinen wie Tau? –> Exprimierte und aus Gewebe isolierte Motorproteine

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Unterschiedliches Expressionsverhältnis von mutiertem zu Wildtyp-Allel in einzelnen Kardiomyozyten als neues Konzept zur Pathogenese der Familiären Hypertrophen Kardiomyopathie.

Contractile function of myofibrils within human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes vs. myofibrils from adult human ventricle

The stage of maturation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes (hESC-CMs) can be assessed from different aspects: morphology, gene expression, protein isoform composition or cardiomyocyte (CM) function at cellular and subcellular levels.

In this project we focused on maturation of hESC-CMs contraction-relaxation function and sarcomeric protein isoform composition. To address this question we compared contraction parameters of subcellular myofibrils (MFs) within hESC-CMs (demembranated hESC-CMs, d-hESC-CMs) with myofibrils isolated from adult human donor ventricular myocardium (hvMFs). MFs drive CMs' contraction-relaxation events due to multiple myosin-actin cross-bridge interactions upon cyclic variation of intracellular Ca2+ concentration ([Ca2+]). Isolated MFs represent a fully functional subcellular contractile model to investigate sarcomere function of CMs in the absence of Ca2+ handling systems and of upstream signaling.

Using a custom-made micromechanical setup (Fig.A), we compared in identical experimental conditions isometric contraction and relaxation kinetics of d-hESC-CMs with that of hvMFs (Fig.B).

Previously we showed that prolonged (>35 days) cultivation of hESC-CMs on stiff substrates switches expression of myosin heavy chain to pure β isoform (βMyHC) in most hESC-CMs (Weber et al., Basic Res Cardiol. 2016). Although both myofibril types (d-hESC-CMs after prolonged cultivation and hvMFs) contain essentially only the human ventricular βMyHC, maximum generated force was lower for d-hESC-CMs compared to hvMFs (Fig.C) and Ca2+ sensitivity of force (pCa50) was higher for d-hESC-CMs than for hvMFs (DpCa50=+0.24; Fig.D). At saturating [Ca2+], the rate constant of cycling cross-bridges determining force development (kACT) or re-development (kTR) was similar between MFs of hESC-CMs and hvMFs, likely because both contractile systems expressed βMyHC isoform. However, at intermediate [Ca2+] as in intact CMs contracting in vivo, kTR was faster for d-hESC-CMs than for hvMFs at the same submaximal fractional force

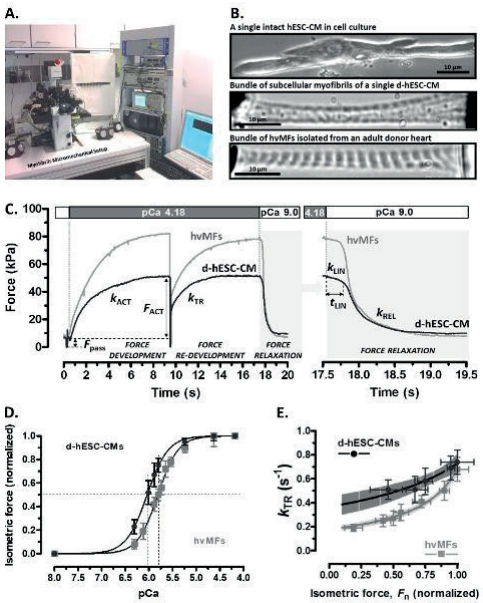


Abb. 1: A. Micromechanical setup used to investigate contractile function of subcellular myofibrils (MFs). **B.** Intact single hESC-CM in cell culture (top), myofibrillar bundle within single chemically demembranated hESC-CMs (d-hESC-CMs; middle), a bundle of human ventricular MFs isolated from a donor heart (hvMFs; bottom). **C.** Force transients recorded with hvMFs and with MFs within single d-hESC-CMs in identical experimental conditions (15°C). From these force transients, steady-state and kinetic force-related parameters can be determined (mean±SD values given for d-hESC-CMs and hvMFs, respectively): Ca^{2+}-induced and mechanically-induced force development rate constants k_{ACT} (0.66±0.14s^{-1}; 0.68±0.14s^{-1}) and k_{TR} (0.74±0.10s^{-1}; 0.68±0.10s^{-1}); force relaxation kinetic parameters k_{LIN} (0.26±0.06s^{-1}; 0.21±0.07s^{-1}, p<0.05), t_{LIN} (197±60ms; 225±56ms) and k_{REL} (4.60±0.60s^{-1}; 5.03±0.89s^{-1}). (Iorga et al., 2018) **D.** Normalized isometric force ($F_n=F_{ACT}/F_{ACT,max}$) response at different [Ca^{2+}] for d-hESC-CMs (black circles; pCa_{50}=6.04±0.08) and hvMFs (grey squares; pCa_{50}=5.80±0.05). Maximum generated force (at pCa4.18): $F_{ACT,max}$=42±10nN/µm² (d-hESC-CMs), FACT,max=94±25nN/µm² (hvMFs), p<0.05. (Iorga et al., 2018) **E.** Relationships between rate constants k_{TR} of force re-development at different Ca^{2+}-activation levels and isometric force (Fn) for MFs of d-hESC-CMs compared to hvMFs. All parameters are given and shown as mean±SD; in E, the 95%-confidence interval is shown. (Iorga et al., 2018)

Table 1.

	Sarcomeric protein isoforms	
	hESC-CMs	**hvMFs**
Myosin Heavy Chain (MyHC)	slow cardiac (only βMyHC)	slow cardiac (βMyHC predominates)
Myosin Binding Protein C (MyBP-C)	cardiac (only cMyBP-C)	cardiac (only cMyBP-C)
Essential Light Chain (ELC or MLC-1)	atrial (86±3% MLC-1a) and ventricular	ventricular (MLC-1v predominates)
Regulatory Light Chain (RLC or MLC-2)	atrial (82±2% MLC-2a) and ventricular	ventricular (MLC-2v predominates)
Troponin T (TnT)	slow skeletal (~67% ssTnT) and adult cardiac ($cTnT_3$)	adult cardiac (only $cTnT_3$)
Troponin I (TnI)	slow skeletal (only ssTnI)	adult cardiac (only cTnI)
Tropomyosin (Tm)	αTm (predominant), βTm, κTm, and slow skeletal γTm	αTm (predominant), βTm, κTm

Abb. 2: Summary of the main sarcomeric protein isoforms of thick (yellow) and thin (green) filaments that determine and modulate contractile function underlying the differences between MFs of hESC-CMs and hvMFs (Iorga et al., 2018).

level as generated by hvMFs during systole (Fig.E). Upon Ca2+ removal, force decays during the first relaxation phase (Fig.C) with a faster rate constant for d-hESC-CMs than for hvMFs, suggesting an increase of tension cost (=ATPase/Force) in MFs within hESC-CMs versus hvMFs. The rate constant (kREL) of the second relaxation phase, which is related to MFs re-lengthening that contributes to the rapidity of the ventricular pressure decay during diastole, was similar for both myofibril types.

Analysis of several sarcomeric proteins involved in force modulation revealed that hESC-CMs expressed essentially the fetal (slow skeletal) isoform instead of adult (cardiac) isoform of troponin-I (TnI), and partially non-ventricular isoforms of some other sarcomeric proteins summarized in Table 1. This distinct sarcomeric protein isoform pattern can exp-

lain the observed myofibrillar functional differences within hESC-CMs compared to hvMFs. The isoform profile of some sarcomeric proteins of hESC-CMs had features of human CMs at an early developmental stage (Iorga et al., Front. Physiol. 2018).

Currently, we work to identify the appropriate chemo-mechanical factors that favor the shift of myofibrillar proteins towards the isoforms of the adult human ventricle. Nevertheless, immature hESC-CMs could provide useful in vitro models for investigating the contractile function of CMs during development of human heart.

» Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

ERA-CVD Verbund SCALE: Analyse der ungleichen allelischen Expression in einzelnen Kardiomyozyten in induzierten pluripotenten Stammzellen heterozygoter Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie

» Projektleitung: Montag, Judith (Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Human ventricular light chain 1 mutation causing Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM): Single-molecule approaches to inverstigate myosin II dysfunction

» Projektleitung: Amrute, Mamta (Dr.); Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

Myosinmutationen bei der familiären hypertrophen Kardiomyopathie

» Projektleitung: Amrute, Mamta (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SUMOylation: A new modulator in sarcomere organization.

» Projektleitung: Nayak, Arnab (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Amrute-Nayak M, Pegoli G, Holler T, Lopez-Davila AJ, Lanzuolo C, Nayak A. Chemotherapy triggers cachexia by deregulating synergetic function of histone-modifying enzymes. J.Cachexia Sarcopenia Muscle 2020; Biochemistry 2020;59(43):4189-4201

Groen M, Lopez-Davila AJ, Zittrich S, Pfitzer G, Stehle R. Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy-Associated Troponin T Mutations R130C and DeltaK210 Oppositely Affect Length-Dependent Calcium Sensitivity of Force Generation. Front.Physiol. 2020;11:516

Lopez-Davila AJ, Chalovich JM, Zittrich S, Piep B, Matinmehr F, Malnasi-Csizmadia A, Rauscher AA, Kraft T, Brenner B, Stehle R. Cycling Cross-Bridges Contribute to Thin Filament Activation in Human Slow-Twitch Fibers. Front.Physiol. 2020;11:144

Lopez Davila AJ, Zhu L, Fritz L, Kraft T, Chalovich JM. The Positively Charged C-Terminal Region of Human Skeletal Troponin T Retards Activation and Decreases Calcium Sensitivity. Biochemistry 2020;59(43):4189-4201

Montag J, Kraft T. Stochastic allelic expression as trigger for contractile imbalance in hypertrophic cardiomyopathy. Biophys.Rev. 2020;12(4):1055-1064

Nayak A, Wang T, Franz P, Steffen W, Chizhov I, Tsiavaliaris G, Amrute-Nayak M. Single-molecule analysis reveals that regulatory light chains fine-tune skeletal myosin-II function. J.Biol.Chem. 2020;295(20):7046-7059

Rose J, Kraft T, Brenner B, Montag J. Hypertrophic cardiomyopathy MYH7 mutation R723G alters mRNA secondary structure. Physiol.Genomics 2020;52(1):15-19

Wang T, Brenner B, Nayak A, Amrute-Nayak M. Acto-Myosin Cross-Bridge Stiffness Depends on the Nucleotide State of Myosin II. Nano Lett. 2020;20(10):7506-7512

Weber N, Kowalski K, Holler T, Radocaj A, Fischer M, Thiemann S, de la Roche J, Schwanke K, Piep B, Peschel N, Krumm U, Lingk A, Wendland M, Greten S, Schmitto JD, Ismail I, Warnecke G, Zywietz U, Chichkov B, Meissner J, Haverich A, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T. Advanced Single-Cell Mapping Reveals that in hESC Cardiomyocytes Contraction Kinetics and Action Potential Are Independent of Myosin Isoform. Stem Cell.Reports 2020;14(5):788-802

Übersichtsarbeiten

Nayak A, Amrute-Nayak M. SUMO system - a key regulator in sarcomere organization. FEBS J. 2020;287(11):2176-2190

Abstracts

2020 wurde 20 Abstract publiziert.

Promotionen

Aldag-Niebling D (Dr. med.): Familiäre Hypertrophe Kardiomyopathie Haploinsuffizienz und Zell- zu Zell-Variabilität in Funktion und Proteinexpression bei einer Mutation im kardialen Myosin-bindenden Protein C.

Ernstberger P (Dr. med.): Ungleiche allelische Expression bei Mutationen im MYH7-Gen bei Hypertropher Kardiomyopathie : mRNA-Quantifizierung der A200V-Mutation.

Kowalski K (Dr. rer. nat.): Nachweis einer burst-like Transkription von MYH6 und MYH7 in humanen Kardiomyozyten.

Lesch E (Dr. med. dent.): Auswirkungen der krankheits-assoziierten Tau-Protein-Mutation ΔK280 auf die Kinesinfunktion.

Institut für Neurophysiologie

Direktor: Prof. Dr. Christian Wahl-Schott

Tel.: 0511-532 5544 • E-Mail: Wahl-Schott.Christian@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/neurophysiologie

Keywords: endo-lysosomalen Kationenkanäle, Artherosklerose, Synapsenbildung im Hippocampus, Exosomen, Patch Clamp , Quantitative Ca2+- und FRET-Imagingverfahren, Konfokalmikroskopie und STED, HCN Kanäle, Optische Mappingverfahren, Kardiomyozyten, Herzfrequenzregulation und ventrikuläre Repolarisation, TPC und TRPML Kanäle, septo-hippocampaler Rhythmen, synaptische Neurotransmitterfreisetzung, Palmitoylierung, G-protein gekoppelte Rezeptoren, Serotonerge Signalwege, kleine GTPasen, physiologische und pathologische Prozesse im Zentralnervensystem, quantitative molekulare Mikroskopie

Forschungsprofil

Die Forschungsarbeiten am Institut für Neurophysiologie konzentrieren sich auf die Untersuchung von zentralen Fragestellungen der Herz- und Gefäßphysiologie sowie der Neurophysiologie. Unser wissenschaftliches Interesse gilt dabei zwei Gruppen von ligandengesteuerten Kationenkanälen, zum einen den Hyperpolarisations-aktivierten und Zyklonukleotid-gesteuerten Kationenkanälen (HCN Kanäle) und zum anderen den endo-lysosomalen Kationenkanäle wie die Two-pore-loop (TPC) und die TRPML Kanäle. Ein weiteres Forschungsgebiet des Instituts ist die funktionelle Bedeutung von Serotoninrezeptoren bei der Regulation von physiologischen und pathologischen Prozessen in Zentralnervensystem (ZNS) und anderen Organen (z.B. Haut, Niere und Herz).

I. Systemische Funktionen endo-lysosomaler Kationenkanäle

- Rolle von endo-lysosomalen Kationenkanälen für Lipoproteinhomöostase und die Entstehung von Artherosklerose
- Rolle von endo-lysosomalen Kationenkanälen für den retrograden axonalen Transport und die Synapsenbildung im Hippocampus
- Rolle von endo-lysosomalen Kationenkanälen für die Bildung und Freisetzung von Exosomen beim kardialen Remodeling und Repair
- Rolle von endo-lysosomalen Kationenkanälen für den Eintritt von Pathogenen wie Influenza-, VSV-, CMV- sowie SARS-CoV2 Viren in Wirtszellen.
- Patch Clamp Verfahren zur funktionellen Charakterisierung von Ionenkanälen in intrazellulären Vesikeln wie einzelne native Lysosomen und Endosomen.
- Imagingverfahren zur Darstellung der intrazellulären Fusion von Vesikeln (Lysosomen, späte Endosomen etc.) mit Hilfe von Konfokalmikroskopie und STED.

II. Herzphysiologische Fragestellungen

- Systemphysiologie der Herzfrequenzregulation
- Regulation der ventrikulären Repolarisation
- Optische Mappingverfahren zur Darstellung der elektrischen Erregungsausbreitung im

Herzen mit spannungssensitiven Fluoreszenzfarbstoffen und höchster zeitlicher Auflösung (10-30.000 Frames/s).

» Quantitative Ca2+- und FRET-Imaging Verfahren, TIRF Imaging, konfokales Ca2+ Imaging, 2 Photonenimaging.

III. Neurophysiologische Fragestellungen

» Systemphysiologie septo-hippocampaler Rhythmen und der Kodierung des Raumes

» Rolle von TPC Kanälen für die synaptische Neurotransmitterfreisetzung

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Die Rolle von HCN Kanälen für den Synchronisationsprozess im Sinusknoten des Herzens

Die cAMP-abhängige Regulation des Schrittmacherkanals HCN4 reguliert den tonischen Entrainmentprozess im Sinusknoten des Herzens.

Schrittmacherkanäle sind Vertreter der Hyperpolarisations-aktivierten und Zyklonukeotid-gesteuerten (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN) Kationenkanäle und gelten als wesentliche Motoren für die Entstehung des Herzschlags im Sinusknoten (sinoatrial node=SAN) des Herzens. Vier Vertreter, HCN1-HCN4 kommen beim Menschen und der Maus vor. HCN4 stellt die Haupt-Isoform dar und wird im gesamten SAN exprimiert. HCN Kanäle werden durch Hyperpolarisation geöffnet. Zusätzlich wird die Aktivierung der Kanäle durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) reguliert. Dabei führt eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration, wie sie bei einer Aktivierung des Sympathikus auftritt, zu einem Anstieg der HCN Kanal-Aktivität. In diesem Projekt haben wir herausgefunden, wie der sekundäre Botenstoff cAMP den Herzschlag über eine Wirkung an HCN4 Kanälen reguliert.

Um die Rolle der cAMP-abhängigen Regulation (cAMP-dependent regulation, CDR) von HCN4 zu untersuchen, haben wir Knock-in Mäuse hergestellt, bei denen cAMP nicht mehr an HCN4 binden kann. Bei der Untersuchung einzelner Schrittmacherzellen aus dem SAN haben wir herausgefunden, dass SAN Zellen nicht nur einen schon lange bekannten Aktivitätsmodus einnehmen können, in dem die Zellen Aktionspotentiale feuern und den Herzschlag antreiben (firing mode), sondern auch einen non-firing mode einnehmen können, in dem die Zellen einen Zeitraum von bis zu einer Minute stillstehen. Im Netzwerk des Sinusknotens wird die Anzahl der Zellen im non-firing mode durch die CDR eingestellt. Schrittmacherzellen im non-firing mode fungieren im Netzwerk des SAN als „Bremsen", die die Aktivität benachbarter Schrittmacherzellen im firing mode inhibieren. Es ist bekannt, dass inhibitorische Elemente generell die Stabilität von elektrisch aktiven Netzwerken erhöhen. So stabilisieren inhibitorische Neurone die Aktivität neuronaler Netzwerkverbindungen im Gehirn. Die Arbeit zeigt, dass eine inhibitorische Kontrolle der Erregbarkeit auch im Sinusknoten für eine stabile Herzschrittmacherfunktion erforderlich ist. Sowohl die Überaktivität als auch der Mangel an hemmender Kontrolle führt zu einer massiven Störung der Schrittmacherfunktion des Herzens, die sich als „Kranker Sinusknoten" Syndrom (Sick-Sinus-Syndrom) manifestiert. Über die CDR von HCN4 wird die genaue Dosis für eine Hemmung innerhalb des Sinusknotens situationsgerecht eingestellt. Dadurch kann die Herzfrequenz effektiv stabilisiert werden und sowohl einer Bradykardie als auch einer Tachyarrhythmie entgegengewirkt werden.

Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass die CDR von HCN4 für die Steuerung des SAN durch das autonome Nervensystem wichtig ist und zwar insbesondere für einen sicheren Übergang von einer stabilen Ausgangsherzfrequenz zu einer neuen Zielfrequenz bei sympathischer und/oder parasympathischer Aktivität. Besonders wichtig scheint die CDR von HCN4 bei der Feinjustierung des Herzfrequenz-senkenden Effekts des parasympathischen Nervensystems zu sein. Die CDR wirkt dabei einer parasympathischen Übersteuerung, unangemessenem Herzfrequenz-Abfall und dem Auftreten einer Bradykardie entgegen.

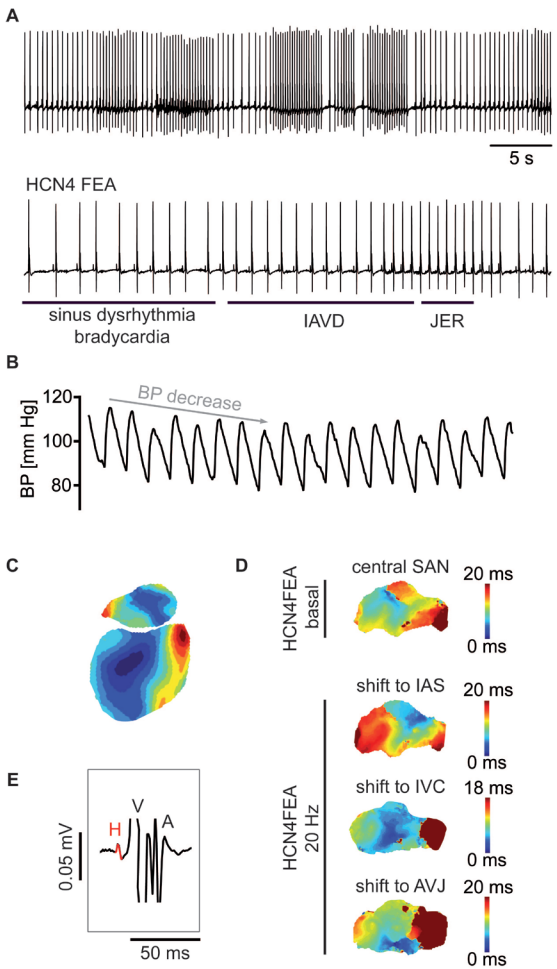


Abb. 1: cAMP stabilisiert den Herzschlag über eine direkte Wirkung auf HCN Kanäle und erhöht die Präzision der dynamischen Herzfrequenzregulation durch das autonome Nervensystem. A, Das Fehlen der cAMP-abhängigen Regulation (CDR) von HCN4 Schrittmacherkanälen in HCN4FEA Knock-in Mäusen führt zu einer Bradykardie, Sinusdysrhythmie, und zu sekundären Rhythmusstörungen wie der isorhythmischen AV Dissoziation (IAVD) und junktionalen Ersatzrhythmen (JER) sowie zu junktionalen Tachykardien. Diese Rhythmusstörungen führen zu einer hämodynamisch relevanten Verminderung des Herzzeitvolumens, sowie zu drastischen Fluktuationen des arteriellen Blutdrucks (B). C, Optische Kartierung der Erregungsausbreitung im ganzen Herzen einer Wildtyp (WT) Maus. D, Optische Kartierung der Erregungsausbreitung im Sinusknoten. Oben: reguläre Ausbreitung der elektrischen Erregung in einem Sinusknotenpräparat einer HCN4FEA Maus. Die blaue Region stellt den Ort der frühesten Erregung im Sinusknoten dar (leading pacemaker region, LPR). In WT Mäusen ist die Lokalisation der LPR stabil (nicht gezeigt). Unten: Bei Sinusknotenpräparaten von HCN4FEA Mäusen kommt es zu dynamischen Verlagerungen der LPR, in Richtung des intraatrialen Septums (IAS), der Vena cava inferior (IVC) und/oder der AV junction (AVJ). Dies zeigt eine instabile Erregungsbildung im Sinusknoten von HCN4FEA Mäusen an. E, intrakardiales in vitro EKG mit His-Bündel-Elektrogramm zur Differenzierung und Quantifizierung von Phasen mit anterograder und retrograder AV-Überleitung. Darüber hinaus wurden in der Studie Echokardiographie, Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Ableitung intrakardialer EKGs und zur Kartierung des Erregungsleitungssystems sowie zur programmierten Vorhof- und Ventrikelstimulation, Linksherzkatheteruntersuchung zur Quantifizierung hämodynamischer Parameter, konfokales Calcium- und Spannungs-Imaging, EKG- und Blutdrucktelemetrie, Spektralanalysen der Herzfrequenzvariabilität sowie die Charakterisierung der Baroreflex-Sensitivität eingesetzt und mit zellulären Techniken wie Patch-Clamp kombiniert.

» Projektleitung: Wahl-Schott, Christian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Efimov, Igor (Prof. Dr.), George Washington University, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika; Biel, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), LMU München, München, Deutschland; Fenske, Stefanie (PD Dr. rer. nat.), LMU München, München, Deutschland; Kupatt, Christian (Prof. Dr. med.), TU München, München, Deutschland; Zhang, Henggui (Prof. Dr.), University of Manchester, Manchester, Grossbritannien und Nordirland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Analysen der Funktion des Serotoninrezeptors 5-HT7 für das kardiale Remodeling und Depressionen nach einem Myokardinfarkt.

» Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Aquaporine als Kanäle für Co2, O2 und H2O2

» Projektleitung: Endeward, Volker (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

» Projektleitung: Labus, Josephine (Dr.), Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wlodarzcyk, Jakub (Dr.), Nencki Institute, Polen; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Das Zusammenspiel der Serotonin-Rezeptoren 5-HT1A und 5-HT7 bei depressiven Störungen: von molekularen Mechanismen zu Verhaltungsregulation.

» Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Die Aktivität kleiner GTPasen und die Morphologie von Astrozyten als bestimmende Faktoren für die Ca2+-Aktivität.

» Projektleitung: Zeug, Andre (Dr.); Kooperationspartner: Semyanov, Alexey (Prof.), Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moskau, Russland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Interplay between heart failure (HF) and dementia: from molecular mechanisms to therapeutic intervention.

» Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Palmitoylierung von neuronalen und glialen 5-HT1A Rezeptoren: physiologische Bedeutung und Implikation in die affektiven Störungen

» Projektleitung: Gorinski, Nataliya (Dr.), Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pandey, Ghanshyam N. (Prof. Dr.), UIC Department of Psychiatry, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.) Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, Medizinische Hochschule Hannover; Kahl, Kai (Prof. Dr.) Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Role of TPC and TRPML channels for extracellular vesicles release from cardiac macrophages in cardiac tissue repair and regeneration

» Projektleitung: Wahl-Schott, Christian (Prof. Dr.); Förderung: REBIRTH INNOVATION SYNERGY GRANTS

Rolle der TPC-Kanäle für die Neurotransmitterfreisetzung

» Projektleitung: Wahl-Schott, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Brauckmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Rolle von endo-lysosomaler Kationenkänäle für die Enstehung von Artheriosklerose

» Projektleitung: Wahl-Schott, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Brauckmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Serotonin 5-HT7 Rezeptor als neues Target zur Behandlung Demenz-assoziierter Tauopathien

» Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

TRiPs to Homeostasis:Maintenance of Body Homeostasis by Transient Receptor Potential Channel Modules TRR 152 P06

» Projektleitung: Wahl-Schott, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Untersuchung krankheitsrelevanter Funktionen und Fehlfunktionen von Kationenkanälen in vitro oder in vivo

» Projektleitung: Wahl-Schott, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Brauckmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Wechselwirkung zwischen serotonerger und L1-vermittelter Signaltransduktion bei der Regulation neuronaler Morphologie unter physiologischen und pathologischen Bedingungen

» Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Die Rolle von HCN Kanälen im septo-hippokampalen Netzwerk TP B5/SFB 870, Assembly and Function of Neuronal Circuits

» Projektleitung: Wahl-Schott, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Arlt E, Fraticelli M, Tsvilovskyy V, Nadolni W, Breit A, O'Neill TJ, Resenberger S, Wennemuth G, Wahl-Schott C, Biel M, Grimm C, Freichel M, Gudermann T, Klugbauer N, Boekhoff I, Zierler S. TPC1 deficiency or blockade augments systemic anaphylaxis and mast cell activity. Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(30):18068-18078

Böhm S, Splith V, Riedmayr LM, Rötzer RD, Gasparoni G, Nordström KJV, Wagner JE, Hinrichsmeyer KS, Walter J, Wahl-Schott C, Fenske S, Biel M, Michalakis S, Becirovic E. A gene therapy for inherited blindness using dCas9-VPR-mediated transcriptional activation. Sci.Adv. 2020;6(34):eaba5614

Chen CC, Krogsaeter E, Butz ES, Li Y, Puertollano R, Wahl-Schott C, Biel M, Grimm C. TRPML2 is an osmo/mechanosensitive cation channel in endolysosomal organelles. Sci.Adv. 2020;6(46):eabb5064 [pii]

Fenske S, Hennis K, Rötzer RD, Brox VF, Becirovic E, Scharr A, Gruner C, Ziegler T, Mehlfeld V, Brennan J, Efimov IR, Pauza AG, Moser M, Wotjak CT, Kupatt C, Gonner R, Zhang R, Zhang H, Zong X, Biel M, Wahl-Schott C. cAMP-dependent regulation of HCN4 controls the tonic entrainment process in sinoatrial node pacemaker cells. Nat.Commun. 2020;11(1):5555

Gerndt S, Chen CC, Chao YK, Yuan Y, Burgstaller S, Scotto Rosato A, Krogsaeter E, Urban N, Jacob K, Nguyen ONP, Miller MT, Keller M, Vollmar AM, Gudermann T, Zierler S, Schredelseker J, Schaefer M, Biel M, Malli R, Wahl-Schott C, Bracher F, Patel S, Grimm C. Agonist-mediated switching of ion selectivity in TPC2 differentially promotes lysosomal function. Elife 2020;9:54712

Hahn MA, Jin SG, Li AX, Liu J, Huang Z, Wu X, Kim BW, Johnson J, Bilbao AV, Tao S, Yim JA, Fong Y, Goebbels S, Schwab MH, Lu Q, Pfeifer GP. Reprogramming of DNA methylation at NEUROD2-bound sequences during cortical neuron differentiation. Sci.Adv. 2019;5(10):eaax0080

Weber N, Kowalski K, Holler T, Radocaj A, Fischer M, Thiemann S, de la Roche J, Schwanke K, Piep B, Peschel N, Krumm U, Lingk A, Wendland M, Greten S, Schmitto JD, Ismail I, Warnecke G, Zywietz U, Chichkov B, Meissner J, Haverich A, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T. Advanced Single-Cell Mapping Reveals

that in hESC Cardiomyocytes Contraction Kinetics and Action Potential Are Independent of Myosin Isoform. Stem Cell.Reports 2020;14(5):788-802

Abstracts

2020 wurde 1 Abstract publiziert.

Promotionen

Langschwager K (Dr. med. dent.): Die Nukleotidabhängigkeit der Chlorid-Protonen-Antiporter ClC-4 und ClC-5: Welche Rolle spielt der C-Terminus?

Master

Kocdölü Ö (M.Sc.): Functional characterization of TPC2 in membrane compartments.

Institut für Biophysikalische Chemie

Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein

Tel.: 0511-532 3700 • E-Mail: Manstein.Dietmar@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/bpc

Keywords: Myosin, Aktin, Tropomyosin, Troponin, Formin, Dynamin, G-Proteine, Apaf-1, Apoptose, Endocytose, Exocytose, UDP-Glucose- Pyrophosphorylase, 2',5'-Oligoadenylatsynthetase, Allosterie, Enzymkinetik, Wirkstoffdesign, Röntgenstrukturanalyse, Analytische Ultrazentrifugation, Thermophorese

Forschungsprofil

Den Forschungsschwerpunkt des Instituts für Biophysikalische Chemie bilden Arbeiten an molekularen Motoren und Schaltern. 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 von Signaltransduktionsprozessen, für das korrekte Ablesen und die Erhaltung der Erbinformation und im Rahmen von Infektionen. Veränderungen der Motoraktivität oder ihrer Regulation sind für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich. Zu den vererbbaren Erkrankungen, die durch die Mutation einzelner Motorproteine verursacht werden, zählen Myopathien der Herz- und Skelettmuskulatur, verschiedene 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. Im Rahmen des Exzellenzclusters RESiST untersuchen wir Immunsensoren der cGAS/OAS-Familie mit dem Ziel neue antimikrobielle und immunmodulatorische Wirkstoffe zu entwickeln und NOD-like-Immunrezeptoren, deren unerwünschte Dämpfung vielen Immundefekten zugrunde liegt. Im Rahmen des ERA-Net Rare Diseases Verbundprojekts PredACTINg führen wir, gemeinsam mit Partnerlabors in Frankreich, Italien und Ungarn, Untersuchungen zur prädiktiven Bewertung der klinischen Verlaufsformen von nicht-muskulären Aktinopathien durch.

Die methodischen Schwerpunkte, die auch durch eine entsprechende apparative Ausstattung im Laborbereich abgesichert sind, bilden: Die Produktion und Reinigung von komplexen humanen Eiweißmolekülen unter Verwendung von bakteriellen und eukaryontischen Expressionssystemen, Röntgenkristallstrukturanalyse (MR, MIR, MAD, SAD), zeitaufgelöste CD-, UV/VIS und Fluoreszenz Spektroskopie (Stopped-Flow, T-Sprung, Lichtgetriggerte Reaktionen), Einzelmolekülmikroskopie, 5D-Lebendzellmikroskpie, höchstaufgelöste Fluoreszenzmikroskopie (4Pi, PALM), Nanoskopie, hydro- dynamische Methoden (SAX, DLS, AUC), Kalorimetrie (DSC, ITC), Thermophorese (MST), und Computermodellierung von Proteinen und ihren Komplexen.

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 Graduiertenprogramme der Hannover School for Biomolecular Drug Research und der Hannover Biomedical Research School beteiligt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Prädiktive Bewertung der klinischen Verlaufsformen von nicht-muskulären Aktinopathien

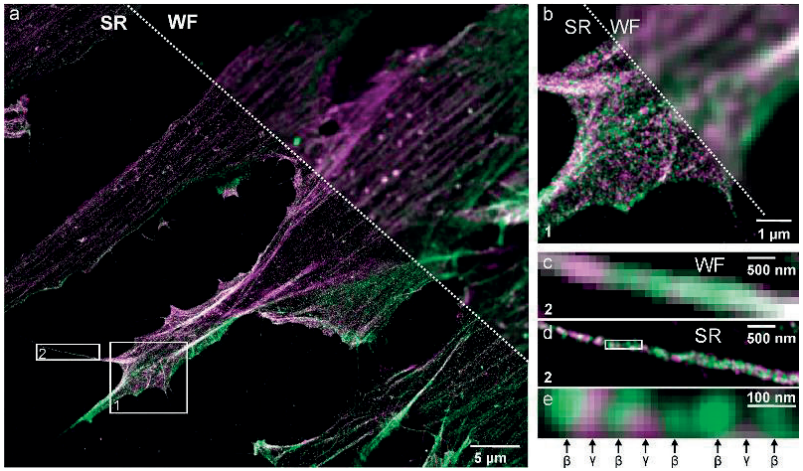


Abb. 1: Abbildung: Fluoreszenzbild der Aktinstruktur von fixierten Wildtyp Fibroblast Zellen. Angefärbt wurden die Isoformen β-Aktin (grün) und γ-Aktin (magenta) über Immunofluoreszenz. a: Übersichtsbild der Aktinverteilung eines lockeren Zellverbandes. Die obere rechte Diagonalhälfte zeigt das konventionelle Fluoreszenzbild, aufgenommen mit einem Weitfeldfluoreszenzmikroskop (WF). Die untere linke Diagonalhälfte zeigt das hochaufgelöste Bild, aufgenommen mittels Einzelmoleküllokalisationsmikroskopie (SR). Das hochaufgelöste Bild zeigt eine um Faktor 12 bessere Auflösung (394 nm (WF) vs. 32 nm (SR)). Durch diese werden Details über die genaue Verteilung von β- und γ-Aktin sichtbar. b: Vergrößerter Ausschnitt 1 der Zelle in zweigeteilter Darstellung. Der rechte Diagonalausschnitt zeigt den Bereich in konventioneller Weitfeldauflösung, der linke Diagonalausschnitt zeigt das hochaufgelöste Bild. c: Konventionelles Weitfeldbild des in Auschnitt 2 gezeigten Zellfortsatzes d: Hochaufgelöster Darstellung desselben Ausschnitts. Im Gegensatz zum Weitfeldbild zeigt das hochaufgelöste Bild die Verteilung von β- und γ-Aktin im Bereich des Zellfortsatzes. e: Markierter Ausschnitt aus (d). Die Positionen von β- und γ-Aktin Proteinen können im hochaufgelösten Bild zugeordnet werden. Einordnung in PredACTINg: Die Visualisierung intrazellulärer Aktin-basierter Strukturen mit Einzelmolekülpräzision erlaubt Rückschlüsse auf die isoformspezifische Zusammensetzung von Aktinfilamenten. Der direkte Vergleich von Zellen, die Mutationen in einem der beiden Aktin-kodierenden Gene enthalten, und Wildtyp-Zellen ermöglicht eine quantitative Bewertung der Unterschiede in der Zytoskelettstruktur, dem zelldynamischen Verhalten und der Genexpression. In Kombination mit anderen Analysemethoden lassen sich detaillierte Rückschlüsse auf Zusammenhänge zwischen den direkten Folgen von Mutationen der zytoskelettalen Aktinisoformen auf Proteinebene und den beobachteten Krankheitsbildern ziehen. Ziel ist es, effektivere Therapieansätze und insbesondere eine gezielte frühkindliche Intervention zu entwickeln, um akkumulative Schäden zu verhindern.

Aktin ist ein filamentbildendes Strukturprotein. Es ist ein Hauptbestandteil des Zellgerüstes, besitzt aber auch dynamische Eigenschaften, die für zentrale zelluläre Prozesse von großer Bedeutung sind. Unser Körper produziert sechs sogenannte Aktin-Isoformen. Vererbte oder spontan auftretende Mutationen in den Genen der Aktin-Isoformen ACTB und ACTG1 sorgen für Veränderungen auf der Proteinebene, die wiederum zu Entwicklungsstörungen und Organfehlbildungen führen können. Diese als nicht-muskuläre Aktinopathien (NMA) bezeichneten Störungen gehören zu den seltenen Erkrankungen. Patienten mit ererbter NMA leiden an einer Vielzahl von Erkrankungen mit individuell ausgeprägtem Schweregrad. Das Spektrum der Erkrankungen reicht dabei von Polydaktylie, Herz-Nieren-Defekten bis zu Einschränkungen der Sinneswahrnehmungen. Trotz intensiver Forschung sind wichtige Fragen, insbesondere zu epigenetischen Einflüssen, bislang nicht geklärt. Im Rahmen des PredACTINg-Projekts sollen die komplexen Mechanismen, die zu NMA führen, und die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Gendefekten und den daraus resultierenden Krankheitsbildern aufgeklärt werden. Hierfür werden Informationen aus der Untersuchung Aktin-abhängiger Ereignisse auf den Organisationsebenen – isoliertes Protein, Zelle, Organ, Organismus – gesammelt und integriert, um die daraus gewonnen Erkenntnisse als Grundlage für weiterführende klinischer Studien zu nutzen. Unsere Ergebnisse werden weithin anwendbare funktionelle Tests liefern, die die Erstellung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen erleichtern und so den Weg für verbesserte Behandlungsstrategien ebnen.

Gesamtziel des Vorhabens ist das Aufklären von molekularen Pathomechanismen der nicht- muskulären Aktinopathien sowie die Erarbeitung der praxis-orientierten Analyseverfahren für bessere Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Unter dem Begriff der nicht-muskulären Aktinopathien (NMA) werden Krankheitsbilder erfasst, die durch Mutationen in den Genen ACTB und ACTG1 hervorgerufen werden. Diese Erkrankungsgruppe beinhaltet komplexe

Fehlbildungssyndrome, wie das Baraitser-Winter-Frontocerebrofaziale Syndrom und das Dystonia-Deafness-Syndrom, welche mit einer schwerwiegenden neurologischen Symptomatik und teilweise eingeschränkter Lebenserwartung einhergehen. Am milderen Ende des Spektrums befinden sich eine nicht-syndromale, spätauftretende Schwerhörigkeit sowie ein isoliertes Augenkolobom. Die genauen Mechanismen, die solch hohe klinische Variabilität erklären können, sind nicht bekannt und sollen im Rahmen des PredACTINg- Projektes erforscht werden.

Die bisherigen Ergebnisse erlaubten die Hypothese, dass der klinische Verlauf von NMA auf die spezifische Art und Position der Mutation im entsprechenden Aktin-kodierenden Gen zurückzuführen ist. Wir gehen davon aus, dass durch die Mutationen vor allem die zytoskeletalen Aktin-Funktionen beeinträchtigt werden.

Die wissenschaftlichen Arbeitsziele des Vorhabens beinhalten (1) die Etablierung des NMA-Patientenregisters für die präzise Dokumentation des klinischen Verlaufs; (2) Einbringen und Charakterisierung der Krankheitsmutationen in C. elegans; (3) Herstellung der rekombinanten Aktine mit ausgewählten Mutationen und nachfolgende in vitro Charakterisierung der Struktur und Funktion; (4) Erarbeitung und Validierung der funktionalen Assays deren Readouts reproduzierbar den klinischen Verlauf wiederspiegeln; (5) Evaluierung der Patientenzellen in Bezug auf den klinischen Verlauf.

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bianco, Pasquale (Dr.), Department of Biology, University of Florence, Florence, Italien; Kellermayer, Miklós (Prof. Dr.), Department of Biophysics and Radiation Biology, Semmelweis University, Budapest, Ungarn; Di Donato, Nataliya (PD Dr. med.), Institut für Klinische Genetik, TU Dresden, Dresden, Deutschland; Reymann, Anne-Cecile (Dr.), Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology (IGBMC), Strasbourg, Frankreich; Caremani, Marco (Prof. Dr.), PhysioLab, University of Florence, Florence, Italien; Fedorov, Roman (PD Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: BMBF: Projektträger Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Allosterische Regulation der angeborenen Immunsensoren zur Infektions-, Immunitäts- und Inflammationskontrolle

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hartmann, Rune (Prof. Dr.), Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University, Aarhus, Dänemark; Meents, Alke (Dr.), Forschungsgruppe BMX, Center for Structural Systems Biology (CSSB), DESY Hamburg, Hamburg, Deutschland; Hopfner, Karl-Peter (Prof. Dr.), Genzentrum und Abteilung für Biochemie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; Goffinet, Christine (Prof. Dr.), Institut für Virologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Fedorov, Roman (PD Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Allosterische Regulation der UDP-Zucker Pyrophosphorylasen als Ausgangspunkt zur Entwicklung neuer anti-Parasitärer Therapien

» Projektleitung: Fedorov, Roman (PD Dr.); Kooperationspartner: Knölker, Hans-Joachim (Prof. Dr.), Organische Chemie, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Routier, Francoise (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Curth, Ute (Prof. Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Analytische Ultrazentrifuge

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Curth, Ute (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Faix, Jan (Prof. Dr.) Institut für Biophysikalische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover; Fiebig, Timm (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mühlenhoff, Martina (PD Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische

Hochschule Hannover; Gerhard, Ralf (Prof. Dr.), Institut für Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schulz, Thomas Friedrich (Prof. Dr.), Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; Tiede, Andreas (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover; Fedorov, Roman (PD Dr.), Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Aufklärung der Immunabwehrmechanismen von NLRPs und ihre Beeinflussung

» Projektleitung: Eschenburg, Susanne (PD Dr.); Kooperationspartner: Raunser, Stefan (Prof. Dr.), Institut für Strukturbiochemie, Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Die Funktion von I-BAR Proteinen beim Clustering von VASP und der Aktinpolymerisation

» Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Institut für Zoologie, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, Deutschland; Sixt, Michael (Prof. Dr.), Institute of Science and Technology, Klosterneuburg, Österreich; Scita, Giorgio (Prof. Dr.), The Firc Institute of Molecular Oncology (IFOM), Milan, Italien; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Funktionelle Analyse von Forminen bei der Makropinozytose und Phagozytose.

» Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gerisch, Günther (Prof. Dr.), Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Hochdurchsatz Inkubations- und Bildgebungssystem zur Kristallzüchtung

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schulz, Thomas Friedrich (Prof. Dr.), Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Inverses Laser-Scanning-Mikroskop

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Knudsen, Lars (Prof. Dr.) Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie, Medizinische Hochschule Hannover; Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.) Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie, Medizinische Hochschule Hannover; Förster, Reinhold (Prof. Dr.) Institut für Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schulz, Thomas Friedrich (Prof. Dr.) Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; Sodeik, Beate (Prof. Dr.) Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; Martin, Ulrich (Prof. Dr.) Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Nicht-muskuläre Aktinopathien: Baraitser-Winter Cerebrofrontofaciales Syndrom und verwandte Erkrankungen

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Chaponnier, Christine (Prof. Dr.), Department of Pathology-Immunology, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Schweiz; Schrock, Evelyn (Prof. Dr. med.), Institut für Klinische Genetik, TU Dresden, Dresden, Deutschland; Di Donato, Nataliya (PD Dr. med.), Institut für Klinische Genetik, TU Dresden, Dresden, Deutschland; Knöfler, Ralf (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Hämostaseologie, Medizinische Fakultät der TU Dresden, Dresden, Deutschland; Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Prof. Dr.), Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

34. Jahrestagung des Europäischen Zytoskelett-Forums zum Thema Zytoskelett und Zellverhalten

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heissler, Sarah (Prof. Dr.), Department of Physiology and Cell Biology, The Ohio State University, Columbus, Vereinigte Staaten von Amerika; Stradal, Theresia (Prof. Dr.), Helmholz Zentrum für

Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Helmholz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Linder, Stefan (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; Lee-Thedieck, Cornelia (Prof. Dr.), Institut für Zellbiologie und Biophysik, Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Peckham, Michelle (Prof. Dr.), School of Molecular and Cell Biology, University of Leeds, Leeds, Grossbritannien und Nordirland; Faix, Jan (Prof. Dr.) Institut für Biophysikalische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Gesellschaft für Zellbiologie, The Company of Biologists

Die Funktion von Klasse-18 Myosinen bei der Organisation von Aktinstrukturen in Muskel- und Nicht-Muskelzellen

» Projektleitung: Taft, Manuel (Dr.); Kooperationspartner: Latham, Sharissa (Dr.), Network Biology Group, Garvan Institute for Medical Research, Sydney, Australien; Zweigerdt, Robert (Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Entwicklung eines Thermophorese-basierten Phosphat-Biosensors zum Einsatz in der medizinischen Diagnostik und Grundlagenforschung

» Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Iorga, Bogdan (Prof. Dr.) Institut für Molekular- und Zellphysiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Mechanistische und strukturelle Analyse der Translationsinhibierung durch die Effektorproteine SidI und SidL aus Legionella pneumophila

» Projektleitung: Reubold, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Shames, Stephanie (Prof. Dr.), Division of Biology, Kansas State University, Manhatten, Vereinigte Staaten von Amerika; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover

Molekulare Mechanismen und Pathophysiologie der menschlichen Eizellmeiose

» Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaisenberg, Constantin (Prof. Dr.) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover

Strukturelle und biochemische Charakterisierung einer Peroxidase mit breitem Substratspektrum aus Dictystelium discoideum

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Fohrer, Jörg (Dr.), Biomolekulares Wirkstoffzentrum (BMWZ), Leibniz Universität Hannover, Deutschland; Plettenburg, Oliver (Prof. Dr.), Biomolekulares Wirkstoffzentrum (BMWZ), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Klare, Johann (Dr.), Universität Osnabrück, Osnabrück, Deutschland; Taft, Manuel (Dr.) Institut für Biophysikalische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover; Chizhov, Igor (Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Curth, Ute (Prof. Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Fedorov, Roman (PD Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover

Zellbiologische Untersuchungen von Myosin-9 spezifischen Effektormolekülen als Anti-Cancer-Drugs

» Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bähler, Martin (Prof. Dr.), Molekulare Zellbiologie, Universität Münster, Münster, Deutschland; Knölker, Hans-Joachim (Prof. Dr.), Organische Chemie, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; Preller, Matthias (Prof. Dr.), Strukturbiologie und chemische Analytik, Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Sankt Augustin, Deutschland; Ngezahayo, Anaclet (Prof. Dr.), Zellbiologie und Biophysik, Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Neumann, Detlef (Prof. Dr.) Institut für Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

Abou-Ghali M, Kusters R, Körber S, Manzi J, Faix J, Sykes C, Plastino J. Capping protein is dispensable for polarized actin network growth and actin-based motility. J.Biol.Chem. 2020;295(45):15366-15375

Damiano-Guercio J, Kurzawa L, Mueller J, Dimchev G, Schaks M, Nemethova M, Pokrant T, Brühmann S, Linkner J, Blanchoin L, Sixt M, Rottner K, Faix J. Loss of Ena/VASP interferes with lamellipodium architecture, motility and integrin-dependent adhesion. Elife 2020;9:e55351

Dimchev G, Amiri B, Humphries AC, Schaks M, Dimchev V, Stradal TEB, Faix J, Krause M, Way M, Falcke M, Rottner K. Lamellipodin tunes cell migration by stabilizing protrusions and promoting adhesion formation. J.Cell.Sci. 2020;133(7):

Ecke M, Prassler J, Tanribil P, Müller-Taubenberger A, Körber S, Faix J, Gerisch G. Formins specify membrane patterns generated by propagating actin waves. Mol.Biol.Cell 2020;31(5):373-385

Ewert W, Franz P, Tsiavaliaris G, Preller M. Structural and Computational Insights into a Blebbistatin-Bound Myosin*ADP Complex with Characteristics of an ADP-Release Conformation along the Two-Step Myosin Power Stoke. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(19):7417

Fiebig T, Cramer JT, Bethe A, Baruch P, Curth U, Führing JI, Buettner FFR, Vogel U, Schubert M, Fedorov R, Mühlenhoff M. Structural and mechanistic basis of capsule O-acetylation in Neisseria meningitidis serogroup A. Nat.Commun. 2020;11(1):4723

Franz P, Ewert W, Preller M, Tsiavaliaris G. Unraveling a Force-Generating Allosteric Pathway of Actomyosin Communication Associated with ADP and Pi Release. Int.J.Mol.Sci. 2020;22(1):

Franz P, Gassl V, Topf A, Eckelmann L, Iorga B, Tsiavaliaris G. A thermophoresis-based biosensor for real-time detection of inorganic phosphate during enzymatic reactions. Biosens.Bioelectron. 2020;169:112616

Giese S, Reindl T, Reinke PYA, Zattelman L, Fedorov R, Henn A, Taft MH, Manstein DJ. Mechanochemical properties of human myosin 1C are modulated by isoform-specific differences in the N-terminal extension. J.Biol.Chem. 2020;

Kovalev K, Volkov D, Astashkin R, Alekseev A, Gushchin I, Haro-Moreno JM, Chizhov I, Siletsky S, Mamedov M, Rogachev A, Balandin T, Borshchevskiy V, Popov A, Bourenkov G, Bamberg E, Rodriguez-Valera F, Büldt G, Gordeliy V. High-resolution structural insights into the heliorhodopsin family. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(8):4131-4141

Latham SL, Weiss N, Schwanke K, Thiel C, Croucher DR, Zweigerdt R, Manstein DJ, Taft MH. Myosin-18B Regulates Higher-Order Organization of the Cardiac Sarcomere through Thin Filament Cross-Linking and Thick Filament Dynamics. Cell.Rep. 2020;32(9):108090

Machtens DA, Willerding JM, Eschenburg S, Reubold TF. Crystal structure of the metaeffector MesI (Lpg2505) from Legionella pneumophila. Biochem. Biophys.Res.Commun. 2020;527(3):696-701

Nayak A, Wang T, Franz P, Steffen W, Chizhov I, Tsiavaliaris G, Amrute-Nayak M. Single-molecule analysis reveals that regulatory light chains fine-tune skeletal myosin-II function. J.Biol.Chem. 2020;295(20):7046-7059

Osmanovic A, Widjaja M, Förster A, Weder J, Wattjes MP, Lange I, Sarikidi A, Auber B, Raab P, Christians A, Preller M, Petri S, Weber RG. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. J.Neurol. 2020;267(9):2732-2743

Pfitzner S, Hofmann-Sieber H, Bosse JB, Franken LE, Grünewald K, Dobner T. Fluorescent protein tagging of adenoviral proteins pV and pIX reveals'late virion accumulation compartment'. PLoS Pathog. 2020;16(6):e1008588

Riba A, Hassani K, Walker A, van Best N, von Zeschwitz D, Anslinger T, Sillner N, Rosenhain S, Eibach D, Maiga-Ascofare O, Rolle-Kampczyk U, Basic M, Binz A, Mocek S, Sodeik B, Bauerfeind R, Mohs A, Trautwein C, Kiessling F, May J, Klingenspor M, Gremse F, Schmitt-Kopplin P, Bleich A, Torow N, von Bergen M, Hornef MW. Disturbed gut microbiota and bile homeostasis in Giardia-infected mice contributes to metabolic dysregulation and growth impairment. Sci.Transl.Med. 2020;12(565)

Tumpara S, Martinez-Delgado B, Gomez-Mariano G, Liu B, DeLuca DS, Korenbaum E, Jonigk D, Jugert F, Wurm FM, Wurm MJ, Welte T, Janciauskiene S. The Delivery of alpha1-Antitrypsin Therapy Through Transepidermal Route: Worthwhile to Explore. Front.Pharmacol. 2020;11:983

Viswanathan MC, Schmidt W, Franz P, Rynkiewicz MJ, Newhard CS, Madan A, Lehman W, Swank DM, Preller M, Cammarato A. A role for actin flexibility in thin filament-mediated contractile regulation and myopathy. Nat.Commun. 2020;11(1):2417

Wollenberg RD, Donau SS, Taft MH, Balazs Z, Giese S, Thiel C, Sorensen JL, Nielsen TT, Giese H, Manstein DJ, Wimmer R, Sondergaard TE. Undefeated-Changing the phenamacril scaffold is not enough to beat resistant Fusarium. PLoS One 2020;15(6):e0235568

Zabelskii D, Alekseev A, Kovalev K, Rankovic V, Balandin T, Soloviov D, Bratanov D, Savelyeva E, Podolyak E, Volkov D, Vaganova S, Astashkin R, Chizhov I, Yutin N, Rulev M, Popov A, Eria-Oliveira AS, Rokitskaya T, Mager T, Antonenko Y, Rosselli R, Armeev G, Shaitan K, Vivaudou M, Büldt G, Rogachev A, Rodriguez-Valera F, Kirpichnikov M, Moser T, Offenhäusser A, Willbold D, Koonin E, Bamberg E, Gordeliy V. Viral rhodopsins 1 are an unique family of light-gated cation channels. Nat.Commun. 2020;11(1):5707

Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. Science 2020;368(6489):409-412

Übersichtsarbeiten

Manstein DJ, Preller M. Small Molecule Effectors of Myosin Function. Adv. Exp.Med.Biol. 2020;1239:61-84

Buchbeiträge, Monografien

Taft MH, Latham SL. Myosin XVIII. In: Adv. Exp.Med.Biol. , 2020. S. 421-438

Abstracts

2020 wurden 21 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ewert W (Dr. rer. nat.): Mechanistische Untersuchungen zu strukturellen Veränderungen während der Substrat-Katalyse in Myosin-Motoren und Amidsynthasen.

Giese S (Dr. rer. nat.): Impact of isoform diversity on actin-based cytoskeletal processes powered by Myosin-1C.

Reindl TA (Dr. rer. nat.): Allosteric regulation of actomyosin-based contractility in non-muscle cells.

Reinke, Patrick YA (Dr. rer. nat.): Development and application of protein crystallography approaches for the elucidation of actin-based modulation of cytosolic myosin function.

Master

Lamottke E (M.Sc.): Strukturelle Charakterisierung von infektionsrelevanten Proteinen aus Borrelia burgdorferi.

Mohr E (M.Sc.): In vitro Visualisation of alpha-Actinin Induced Actin-Bundles by means of DNA-PAINT.

Weiß N (M.Sc.): Comparative functional and cellular characterization of human myosin-18A and myosin-18B.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Faix, Jan (Prof. Dr.): Advisory Board of the Royal Microscopy Society, Grossbritannien und Nordirland, Mitglied; Faculty Opinions (former Faculty1000), Grossbritannien und Nordirland, Mitglied; 34. Jahrestagung des Europäischen Zytoskelett-Forums (ECF), Deutschland, Koorganisator

Manstein, Dietmar (Prof. Dr.): Beirat der Zentralen Forschungswerkstätten, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Vorsitzender; Center for Structural Systems Biology (CSSB), DESY Hamburg, Deutschland, Mitglied des Direktoriums; IT Beirat Forschung, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Vorsitzender; Senat, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Stellvertretendes Mitglied; 34. Jahrestagung des Europäischen Zytoskelett-Forums (ECF), Deutschland, Organisator; 49th European Muscle Conference (EMC), Tschechien, Vorsitzender des Programmkomitees

Institut für Klinische Biochemie

Direktor: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn

Tel.: 0511-532 9802 • E-Mail: Gerardy-Schahn.Rita@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-klinische-biochemie

Keywords: Glykobiochemie, Glykoanalytik, Diabetologie, Stammzellbiologie, Entwicklungsbiologie, Vakzinentwicklung

Forschungsprofil

Unter dem Dach ‚Klinische Biochemie' fusionierten im Jahre 2017 die vorklinischen Institute ‚Zelluläre Chemie' und ‚Klinische Biochemie'. Die traditionellen Forschungsschwerpunkte Glykobiochemie und Diabetologie werden mit zunehmender Überlappung weiterentwickelt.

Fragestellungen im Bereich Glykobiochemie betreffen die Biosynthese und physiologischen Funktionen von Komponenten der Glykokalix sowie die Nutzung dieser Komponenten in translationalen Ansätzen.

Im Rahmen der FOR 2953 ‚Sialinsäure als Regulator in Entwicklung und Immunität ' werden fünf Projekte gefördert. Fragestellungen betreffen die Funktion von Sialoglykanen im Aufbau von Barrieren, in der Definition von ‚Selbst', als strukturgebende Elemente während der Organogenese (Niere, lymphatische Gewebe), im Rahmen von zellulären Migrationsprozessen und beim Auslesen instruktiver (z.B. Chemokin-) Gradienten. Schließlich werden Modifikationen der Sialinsäure (z.B. Acetylierungen) in ihrer Biosynthese, Dynamik und biologischen Bedeutung analysiert und eine neuartige Plattform für die Analyse von Glykanen ist im Aufbau.

Im Rahmen der FOR 2509 'Das Zusammenspiel Dolichol-abhängiger Glykosylierungstypen: von Molekülen zu Krankheitsmodellen' werden zwei Projekte gefördert, die eine im endoplasmatischen Retikulum stattfindende ungewöhnliche, für Faltung und Stabilität von Glykoproteinen bedeutende Form der Glykosylierung studieren, die C-Mannosylierung.

Vor dem Hintergrund, dass Glykosylierungswege essentiell auch in humanen Pathogenen sind, werden in mehreren DFG geförderten Projekten Schlüsselenzyme in Virulenz-relevanten Biosynthesewegen isoliert und auf molekularer Ebene analysiert. Die Ziele dieser Arbeiten betreffen translationale Aspekte wie alternative Wege der Antibiose und Vakzinproduktion (Einbindung in RESIST).

Im Bereich Diabetologie werden zwei DFG-geförderte Forschungsschwerpunkte verfolgt: 1. Analysen zur Sensitivität der Betazelle gegenüber Noxen (z.B. metabolischen Noxen) und Erforschung neuer Angriffspunkte für die Therapie bzw. die Unterstützung regenerativer Prozesse (siehe auch Leuchtturmprojekt). 2. Mit dem übergeordneten Ziel der Zellersatztherapie zur Behandlung des Diabetes werden Differenzierungsprotokolle ausgehend von humanen embryonalen Stammzellen und induzierten pluripotenten Stammzellen entwickelt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Erfolgreiche Diabetespräventionsstrategien zur Wiederherstellung der Normoglykämie mit möglicher Translation zum humanen Typ 1 Diabetes

Der Typ 1 Diabetes (T1D) mit seinen Subformen ist eine Autoimmunerkrankung der insulinproduzierenden Betazellen vom frühen Kindes- bis späten Erwachsenenalters mit weltweit stetig ansteigender Inzidenz. So verursachen beim T1D die proinflammatorischen Zytokine von aktivierten Immunzellen aus infiltrierten Pankreasinseln durch Apoptose einen gravie-

renden Betazellverlust mit daraus resultierender Insulinopenie und einer lebenslangen Insulinsubstitution. Die Immunmodulation unmittelbar nach Krankheitsmanifestation hat ein immunzellfreies Pankreas mit einer funktionell aktiven Betazellmasse zum Ziel. Monotherapien - wie auch in dieser Studie bestätigt - zeigen nur einen sehr begrenzten Therapieerfolg. Daher besteht in der Wissenschaft Konsens, dass nur Kombinationstherapien langfristig erfolgreich sind. Das Tiermodell des humanen T1D, die LEW.1AR1.iddm Ratte, zeigt nach Diabetesmanifestation die größten Übereinstimmungen zum Menschen bezogen auf Immunzellinfiltrat und Zytokinmuster in den Pankreasinseln und ist für die Verifizierung immunmodulatorischer Präventionstherapien besonders geeignet. Die verwendeten Antikörper gegen proinflammatorische Zytokine sind beim Menschen schon erfolgreich in der Therapie anderer Autoimmunerkrankungen etabliert. Mit biochemischen und molekularmorphologischen Methoden wurden im Pankreas und Blut Kombinationen von anti-TCR mit Antikörpern gegen die drei Hauptzytokine, TNF-alpha, IL-1beta, IFN-gamma, sowie IL-6 und IL-17 evaluiert. Unmittelbar nach Diabetesmanifestation wurden diese 5 Tage konsekutiv zusammen mit anti-TCR zur Umkehrung der diabetischen Stoffwechsellage in der IDDM-Ratte appliziert und der Verlauf bis zu 360 Tage nach Therapieende verfolgt. Die Kombinationen von anti-TCR mit anti-IL-1beta oder anti-IFN-gamma konnten nicht die erhöhte Betazell-Apoptoserate und das aktivierte Immunzellinfiltrat vollständig aufheben, was zu einem dauerhaften Betazellverlust führte. Im Gegensatz dazu zeigte die Kombination von anti-TCR mit anti-TNF-alpha einen anhaltenden Therapieerfolg bis zu 360 Tage (Fig.1). Die Kombinationen von anti-TCR mit anti-IL-6 oder anti-IL-17 stellten bei Ausgangs-Blutglukosekonzentrationen von bis zu 12 mmol/l und deren Dreifachkombination sogar bis zu 17 mmol/l die Normoglykämie wieder her. Am wirksamsten war die Dreifachkombination aus anti-TCR mit anti-TNF-alpha plus anti-IL-1beta hinsichtlich der Rückkehr in eine dauerhafte Normoglykämie verbunden mit einer intakten Inselstruktur entsprechend derer von nicht diabetischen Kontrollen (Fig. 1).

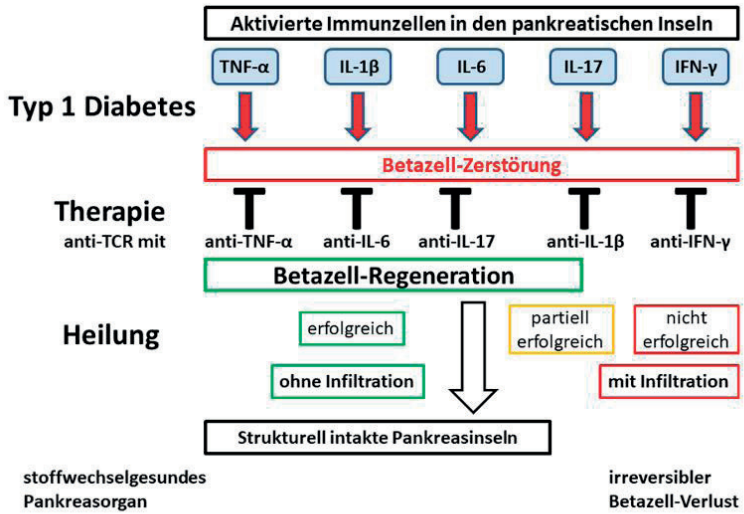


Fig. 1. Antikörperkombinationstherapien von Anti-TCR mit verschiedenen Zytokinantikörpern. Nur die parallele Reduktion von Immunzellinfiltrat und eine effektive Betazellregeneration führt zu einer Rückkehr in die Normoglykämie nach T1D Manifestation.

Abb. 1:

Etwa 10 % der Typ-2-Diabetes-Patienten repräsentieren in Wirklichkeit einen spätauftretenden Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen den Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). Veränderungen im endokrinen Pankreas von Patienten mit LADA wurden mit denen eines erstmalig verfügbaren LADA-Rattenmodells molekularmorphologisch analysiert. Im Vergleich zu den frühen Formen des T1D wiesen LADA-Pankreata von Mensch und Ratte in Pankreasbereichen eine unterschiedliche Immunzellinfiltration und ein verändertes Verhältnis von Makrophagen und CD8 T-Zellen zu Gunsten von Makrophagen im Inselinfiltrat auf. Genexpressionsanalysen der proinflammatorischen Zytokine

zeigten dazu einen Shift von TNF-alpha in Richtung zu IL-1beta in den LADA Pankreata. Das antiinflammatorische Zytokin IL-10 und der Regenerationsmarker PCNA waren in ihrer Genexpression in der LADA-Situation in infiltrierten und nicht-infiltrierten Inseln erhöht, während der Apoptosemarker Caspase-3 reduziert war. Die sehr gut vergleichbaren Ergebnisse in LADA-Pankreata von Mensch und Ratte legen den Schluss nahe, dass es sich beim LADA um eine mildere Form des Autoimmundiabetes im fortgeschrittenen Alter handelt.

» Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Joachim, Jähne (Prof.), Allgemein- und Viszeralchirurgie, DIAKOVERE Henriettenstift, Hannover, Deutschland; van der Meide, Peter H (Prof.), Cytokine Biology Unit of the Utrecht University, Utrecht, Niederlande; Ishikawa, Daishi (Dr.), University of Tokushima, Tokushima, Japan; Teraoku, Hiroki (Dr.), University of Tokushima, Tokushima, Japan; Yoshimoto, Toshiaki (Dr.), University of Tokushima, Tokushima, Japan; Yamada, Shinichiro (Dr.), University of Tokushima, Tokushima, Japan; Wedekind, Dirk (PD Dr.) Institut für Versuchstierkunde, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Abschirmung von Glykan-Epitopen auf porzinen Herzklappen mit nicht-immunogenen Molekülen

» Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr.); Förderung: REBIRTH Kernexpertise/Ankerprojekte

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

» Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Müller, Rolf (Prof. Dr.), -Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Standort Saarbrücken, Saarbrücken, Deutschland; Routier, Francoise (Prof. Dr.), Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Bedeutung der Wasserstoffperoxid-Bildung im ER für die Entstehung des ER-Stresses und des Zelltodes im Diabetis mellitus

» Projektleitung: Mehmeti, Ilir (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Charakterisierung einer neu entdeckten Familie von Kapselpolymerasen und Nutzung dieser Multidomänenproteine zur in vitro Synthese von Glykokonjugat-Impfstoffen.

» Projektleitung: Fiebig, Timm (Dr.); Kooperationspartner: Keys, Timothy (Dr.), ETH Zürich, Zürich, Schweiz; Guerin, Marcelo (Prof. Dr.), IIS Biocruces Bizkaia, Bilbao, Spanien; Bossé, Janine (Dr.), Imperial College London, London, Grossbritannien und Nordirland; Vogel, Ulrich (Prof. Dr.), Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland; Claus, Heike (Dr.), Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland; Rexer, Thomas (Dr.), Max Planck Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg, Deutschland; Schubert, Mario (Dr.), Paris Lodron Universität Salzburg, Salzburg, Österreich; Meens, Jochen (Dr.), Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; Höltig, Doris (Dr.), Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; Dorfmueller, Helge (Dr.), University of Dundee, Dundee, Grossbritannien und Nordirland; Whitfield, Chris (Prof. Dr.), University of Guelph, Guelph, Kanada; Codée, Jeroen (Prof. Dr.), Universität Leiden, Leiden, Niederlande; Büttner, Falk (Prof. Dr.), Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mühlenhoff, Martina (PD Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Cramer, Johannes (Dr.), Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; Curth, Ute (Prof. Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Fedorov, Roman (PD Dr.), Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

CRISPR/Cas9 vermittelte homologe Rekombination in humanen Stammzellen zur Analyse des Oberflächenproteoms von stammzellen- abgeleiteten ?-Zellen

» Projektleitung: Diekmann, Ulf (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

DDG - Erhalt der Beta-Zellrestfunktion im Pankreas durch CD3-Antikörpertherapie induzierte regulatorische T-Zellen nach Diabetesmanifestation in der IDDM Ratte

» Projektleitung: Berendes, Tanja (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Der Einfluss von im endoplasmatischen Retikulum gebildetem H202 auf die oxidative Proteinfaltung von Insulin.

» Projektleitung: Lortz, Stephan (PD Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Die Relevanz neuer ER-residenter Glutathionperoxidase-Mitglieder für den Schutz von insulin-produzierenden Zellen vor zytokinvermitteltem oxidativen ER-Stress.

» Projektleitung: Mehmeti, Ilir (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Stiftung e. V.

Endodermale Differenzierung embryonaler STammzellen

» Projektleitung: Diekmann, Ulf (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

FOR 2509, TP1: Einfluss der C-Mannosylierung auf die Prozessierung von Protein im endoplasmatischen Retikulum und Darstellung der funktionellen Bedeutung der C-Mannosylierung in Zielproteinen

» Projektleitung: Bakker, Hendrikus (Dr.); Kooperationspartner: Thiel, Christian, -; Schwalbe, Harald, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland; Rapp, Erdmann (Dr.), Max Planck Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg, Deutschland; Thunberger, Thomas, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; Strahl, Sabine, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; Sinning, Irmgard, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; Ruppert, Thomas (Prof. Dr.), Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; Brügger, Britta (Prof. Dr.), Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG Forschungsgruppe 2509

FOR 2953, TP 1: Rolle der Sialoglykane für die Embryonalentwicklung.

» Projektleitung: Weinhold, Birgit (Dr.); Kooperationspartner: Nimmerjahn, Falk (Prof. Dr.), FAU Erlangen, Erlangen, Deutschland; Nitschke, Lars (Prof. Dr.), FAU Erlangen, Erlangen, Deutschland; Neumann, Harald (Prof. Dr.), Universität Bonn, Bonn, Deutschland; Stehle, Thilo (Prof. Dr.), Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mühlenhoff, Martina (PD Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Münster-Kühnel, Anja (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG Forschergruppe 2953

FOR 2953, TP 5: Rolle der Polysialinsäure-Ausschüttung für die angeborene Immunantwort.

» Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Nitschke, Lars (Prof.), FAU Erlangen, Erlangen, Deutschland; Nimmerjahn, Falk (Prof.), FAU Erlangen, Erlangen, Deutschland; Varki, Ajit (Prof. Dr.), University of California, San Diego, San Diego; Neumann, Harald (Prof. Dr.), Universität Bonn, Bonn, Deutschland; Stehle, Thilo (Prof. Dr.), Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; Stadelmann, Christine (Prof. Dr.), Universitätsmedizin, Göttingen, Deutschland; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für

Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mühlenhoff, Martina (PD Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Münster-Kühnel, Anja (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Weinhold, Birgit (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Hartmann, Christian (Prof. Dr.) Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover; Krauss, Joachim (Prof. Dr.) Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.) Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Stangel, Martin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG Forschergruppe 2953

FOR 2953, TP 6: Neue Funktionen der Polysialinsäure in der Nieren- und Immunzell-Entwicklung.

» Projektleitung: Münster-Kühnel, Anja (Dr.); Kooperationspartner: Nitschke, Lars (Prof.), FAU Erlangen, Erlangen, Deutschland; Nimmerjahn, Falk (Prof.), FAU Erlangen, Erlangen, Deutschland; Neumann, Harald (Prof. Dr.), Universität Bonn, Bonn, Deutschland; Stehle, Thilo (Prof. Dr.), Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; Abeln, Markus (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mühlenhoff, Martina (PD Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Weinhold, Birgit (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG Forschergruppe 2953

FOR 2953, TP 7: Bedeutung der O-Acetylierung von Sialinsäuren.

» Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (PD Dr.); Kooperationspartner: Nitschke, Lars (Prof.), FAU Erlangen, Erlangen, Deutschland; Nimmerjahn, Falk (Prof.), FAU Erlangen, Erlangen, Deutschland; Sixt, Michael (Prof. Dr.), Institute of Science and Technology, Austria, Klosterneuburg, Österreich; Neumann, Harald (Prof.), Universität Bonn, Bonn, Deutschland; Stehle, Thilo (Prof.), Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; Abeln, Markus (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Münster-Kühnel, Anja (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Weinhold, Birgit (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG Forschergruppe 2953

FOR 2953, TP 9: Entwicklung eines neuen analytischen Verfahrens zur Bestimmung der Glykosylierung von sialylierten und neutralen Glykosphingolipiden

» Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr.); Kooperationspartner: ; Abeln, Markus (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mühlenhoff, Martina (PD Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Münster-Kühnel, Anja (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Weinhold, Birgit (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG Forschergruppe 2953

DDG The importance of oxidative stress for cytokine-mediated toxicity in insulin-producing cells

» Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr.); Kooperationspartner: Flatt, Peter (Prof.Dr.), -, Coleraine; Jura, Jolanta (Prof.Dr.), Jagiellonian University, Krakau, Polen; Jörns, Anne (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mehmeti, Ilir (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Tang, Yadi,

Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

DDG "Studien zum Mechanismus der Lipotoxizität in pankreatischen Beta-Zellen"

» Projektleitung: Plötz, Thomas (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft

DDG "Differenzierung muriner embryonaler Stammzellen in insulinproduzierende Zellen"

» Projektleitung: Naujok, Ortwin (PD Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

"Zuckerkrankes Kind" Charakterisierung der Rolle von Prostacyclin (Prostaglandin I2, PGI2) in der ß-Zellschädigung im insulin-pflichtigen Diabetes mellitus (T1DM)

» Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr.); Kooperationspartner: Flatt, Peter (Prof.Dr.), -, Coleraine; Jura, Jolanta (Prof.Dr.), Jagiellonian University, Krakau, Polen; Jörns, Anne (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mehmeti, Ilir (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Tang, Yadi, Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Genetische Charakterisierung der für die Diabetesentstehung verantwortlichen Mutation in der LEW.IARI-iddm Ratte, einem Tiermodell des insulinpflichtigen Diabetes mellitus (IDDM)

» Projektleitung: Berendes, Tanja (Dr.); Kooperationspartner: Cuppen, Edwin (Dr.), -, Utrecht, Niederlande; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

(Glyko)proteomische Veränderungen währen der Differenzierung von humanen pluripotenten Stammzellen zu Kardiomyozyten

» Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Förderung: DFG Forschungsgruppe 2509

Mechanismen der Insellzelldegeneration und -Protektion

» Projektleitung: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Menarini-Projektförderung Physiologische und pathophysiologische Charakterisierung einer neuen humanen Beta-Zelllinie

» Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr.); Kooperationspartner: Eizirik, Decio (Prof.Dr.), Freie Universität Brüssel, Brüssel, Belgien; Cnop, Miriam (Prof.Dr.), Freie Universität Brüssel, Brüssel, Belgien; Jura, Jolanta (Prof.Dr.), Jagiellonian University, Krakau, Polen; Saba, Julie (Prof.Dr.), UCSF School of Medicine, San Francisco, Vereinigte Staaten von Amerika; Pinheiro-Machado, Erika (M.sc.), University Medical Center Groningen, Groningen, Niederlande; Marzec, Michal T. (Dr.), University of Copenhagen, Copenhagen, Dänemark; Tyrberg, Björn (Prof.Dr.), University of Gothenburg, Gothenburg, Schweden; Marselli, Loretta (Prof.Dr.), University of Pisa, Pisa, Italien; van Echten-Deckert, Gerhild (PD.Dr.), Universität Bonn, Bonn, Deutschland; Gräler, Markus (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Jörns, Anne (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Jörns, Anne (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mehmeti, Ilir (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Naujok, Ortwin (PD Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Plötz, Thomas (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Plötz, Thomas (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Tang,

Yadi, Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Tang, Yadi, Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Studien zu den Mechanismen der Glucolipotoxizität in humanen Betazellen im Kontext des Typ 2 Diabetes mellitus

» Projektleitung: Plötz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Persaud, Shanta (Prof.), Division of Diabetes & Nutritional Sciences, London, Grossbritannien und Nordirland; Jörns, Anne (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mehmeti, Ilir (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG-Einzelantrag

Synthese und Biologische Funktionen von Polysialinsäuren

» Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelantrag

Toxizität proinflammatorischer Zytokine auf insulinproduzierende Surrogatzellen generiert aus humanen pluripotenten Stammzellen

» Projektleitung: Naujok, Ortwin (PD Dr.); Kooperationspartner: Yoshimoto, Toshiaki (MD), Tokushima University, Tokushima, Japan; Büttner, Falk (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Cirksena, Karsten (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Dettmer, Rabea, Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Jörns, Anne (Prof. Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Mehmeti, Ilir (Dr.) Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Niwolik, Isabell, Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Tang, Yadi, Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover; Viejo Borbolla, Abel (Prof. Dr.) Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Warum schützen ungestättigte Fettsäuren gegen Lipotoxizität in insulinproduzierenden Zellen

» Projektleitung: Elsner, Matthias (PD Dr.); Kooperationspartner: Persaud, Shanta (Prof), King's College London, London, Grossbritannien und Nordirland; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Analytik der Glykosphingolipide von Immunzellen

» Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr.)

Bakterielle Toxine

» Projektleitung: Bakker, Hendrikus (Dr.); Kooperationspartner: Schmidt, Gudula (Prof. Dr.), University of Freiburg, Freiburg, Deutschland

Entwicklung einer Software zur Auswertung von CGE-LIF Daten

» Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr.)

ER-Stress und Betazellzerstörung im Diabetes Mellitus: Die Bedeutung des im ER-Lumen gebildeten H2O2 für die Toxizität freier Fettsäuren und die Apoptose-induktion in pankreatischen ß-Zellen

» Projektleitung: Mehmeti, Ilir (Dr.)

Glykoanalytische Charakterisierung eines Patienten mit CDG-IIb

» Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr.)

Identifizierung von Glykan Biomarkern im Urin von Patienten mit Polyzystischen Nierenerkrankungen

» Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr.)

Identifizierung von Glykan-basierten Biomarkern für Blasenkrebs im Urin von Patienten

» Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr.)

Importance of glycosylation in susceptibility to viral infections

» Projektleitung: Routier, Francoise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gerold, Gisa (Prof. Dr.), TiHo, Hannover, Deutschland

Originalpublikationen

Ackermann M, Haake K, Kempf H, Kaschutnig P, Weiss AC, Nguyen AHH, Abeln M, Merkert S, Kühnel MP, Hartmann D, Jonigk D, Thum T, Kispert A, Milsom MD, Lachmann N. A 3D iPSC-differentiation model identifies interleukin-3 as a regulator of early human hematopoietic specification. Haematologica 2020;

Bartling B, Brüchle NC, Rehfeld JS, Boßmann D, Fiebig T, Litschko C, Fohrer J, Gerardy-Schahn R, Scheper T, Beutel S. Accelerated production of α2,8- and α2,9-linked polysialic acid in recombinant Escherichia coli using high cell density cultivation. Biotechnology Reports 2020;28:e00562

Budde I, Litschko C, Führing JI, Gerardy-Schahn R, Schubert M, Fiebig T. An enzyme-based protocol for cell-free synthesis of nature-identical capsular oligosaccharides from Actinobacillus pleuropneumoniae serotype 1. J.Biol.Chem. 2020;295(17):5771-5784

Dettmer R, Cirksena K, Münchhoff J, Kresse J, Diekmann U, Niwolik I, Buettner FFR, Naujok O. FGF2 Inhibits Early Pancreatic Lineage Specification during Differentiation of Human Embryonic Stem Cells. Cells 2020;9(9):E1927

Dettmer R, Naujok O. Design and Derivation of Multi-Reporter Pluripotent Stem Cell Lines via CRISPR/Cas9n-Mediated Homology-Directed Repair. Curr.Protoc.Stem Cell.Biol. 2020;54(1):e116

Durrant C, Fuehring JI, Willemetz A, Chretien D, Sala G, Ghidoni R, Katz A, Rötig A, Thelestam M, Ermonval M, Moore SEH. Defects in Galactose Metabolism and Glycoconjugate Biosynthesis in a UDP-Glucose Pyrophosphorylase-Deficient Cell Line Are Reversed by Adding Galactose to the Growth Medium. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(6):

Fiebig T, Cramer JT, Bethe A, Baruch P, Curth U, Führing JI, Buettner FFR, Vogel U, Schubert M, Fedorov R, Mühlenhoff M. Structural and mechanistic basis of capsule O-acetylation in Neisseria meningitidis serogroup A. Nat.Commun. 2020;11(1):4723

Galeev A, Suwandi A, Bakker H, Oktiviyari A, Routier FH, Krone L, Hensel M, Grassl GA. Proteoglycan-Dependent Endo-Lysosomal Fusion Affects Intracellular Survival of Salmonella Typhimurium in Epithelial Cells. Front.Immunol. 2020;11:731

Jirmo AC, Rossdam C, Grychtol R, Happle C, Gerardy-Schahn R, Buettner FFR, Hansen G. Differential expression patterns of glycosphingolipids and C-type lectin receptors on immune cells in absence of functional regulatory T cells. Immun.Inflamm.Dis. 2020;8(4):512-522

Jonker HRA, Saxena K, Shcherbakova A, Tiemann B, Bakker H, Schwalbe H. NMR Spectroscopic Characterization of the C-Mannose Conformation in a Thrombospondin Repeat Using a Selective Labeling Approach. Angew. Chem.Int.Ed Engl. 2020;59(46):20659-20665

Jörns A, Arndt T, Yamada S, Ishikawa D, Yoshimoto T, Terbish T, Wedekind D, van der Meide PH, Lenzen S. Translation of curative therapy concepts with T cell and cytokine antibody combinations for type 1 diabetes reversal in the IDDM rat. J.Mol.Med.(Berl) 2020;98(8):1125-1137

Jörns A, Ishikawa D, Teraoku H, Yoshimoto T, Wedekind D, Lenzen S. Remission of autoimmune diabetes by anti-TCR combination therapies with anti-IL-17A or/and anti-IL-6 in the IDDM rat model of type 1 diabetes. BMC Med. 2020;18(1):33

Jörns A, Wedekind D, Jähne J, Lenzen S. Pancreas Pathology of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in Patients and in a LADA Rat Model Compared With Type 1 Diabetes. Diabetes 2020;69(4):624-633

Kawanishi K, Saha S, Diaz S, Vaill M, Sasmal A, Siddiqui SS, Choudhury BP, Sharma K, Chen X, Schoenhofen IC, Sato C, Kitajima K, Freeze HH, Münster-Kühnel A, Varki A. Evolutionary conservation of human ketodeoxynonulosonic acid production is independent of sialoglycan biosynthesis. J.Clin.Invest. 2020;

Klaus C, Hansen JN, Ginolhac A, Gerard D, Gnanapragassam VS, Horstkorte R, Rossdam C, Buettner FFR, Sauter T, Sinkkonen L, Neumann H, Linnartz-Gerlach B. Reduced sialylation triggers homeostatic synapse and neuronal loss in middle-aged mice. Neurobiol.Aging 2020;88:91-107

Starzonek S, Maar H, Labitzky V, Wicklein D, Rossdam C, Buettner FFR, Wolters-Eisfeld G, Guengoer C, Wagener C, Schumacher U, Lange T. Systematic analysis of the human tumor cell binding to human vs. murine E- and P-selectin under static vs. dynamic conditions. Glycobiology 2020;30(9):695-709

Thiesler H, Beimdiek J, Hildebrandt H. Polysialic acid and Siglec-E orchestrate negative feedback regulation of microglia activation. Cell Mol.Life Sci. 2020;

von Hanstein AS, Lenzen S, Plötz T. Toxicity of fatty acid profiles of popular edible oils in human EndoC-betaH1 beta-cells. Nutr.Diabetes 2020;10(1):5

Zibolka J, Wolf A, Rieger L, Rothgänger C, Jörns A, Lutz B, Zimmer A, Dehghani F, Bazwinsky-Wutschke I. Influence of Cannabinoid Receptor Deficiency on Parameters Involved in Blood Glucose Regulation in Mice. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(9):E3168 [pii]

Übersichtsarbeiten

Gurgul, Convey E. Sphingolipids in Type 1 Diabetes: Focus on Beta-Cells. Cells 2020;9(8):1835

Buchbeiträge, Monografien

Lenzen S, Arndt T, Elsner M, Wedekind D, Jörns A. Rat Models of Human Type 1 Diabetes. In: . . United States: Methods Mol.Biol. , 2020. S. 69-85

Litschko C, Budde I, Berger M, Fiebig T. Exploitation of Capsule Polymerases for Enzymatic Synthesis of Polysaccharide Antigens Used in Glycoconjugate Vaccines. In: . . United States: Methods Mol.Biol. , 2021. S. 313-330

Promotionen

Ernst J (Dr. med.): Analyse der Funktion der ErbB-Rezeptorfamilie in der astroglialen Kontrolle hypothalamischer GnRH-Neurone der Ratte.

Thiesler H (Dr. rer. nat.): Polysialic acid and polysialic acid receptors as regulators of microglia and macrophage activation.

Master

Albers MD (M.Sc. Biochemie): Untersuchung der Expression von Glykosphingolipiden in humanen pluripotenten Stammzellen und deren Derivaten.

Baustian J (M.Sc. Biochemie): Genexpressionsänderungen von Zytokin-behandelten pluripotenten Stammzellen und daraus abgeleiteten pankreatischen Zellen.

Friedrich A (M.Sc. Biochemie): Untersuchung der C-Mannosylierung in Stammzell-abgeleiteten neuroektodermalen Zellen.

Hüsers F (M.Sc. Biochemie): Impact of the two FOXA2 isoforms on human pluripotent stem cell differentiation into insulin-producing cells.

Scholz J (M.Sc. Biochemie): Entwicklung eines Verfahrens zur Analyse von Glykosaminoglykanen auf humanen pluripotenten Stammzellen und deren Derivaten.

Schulze J (M.Sc. Biochemie): Identification and biochemical characterization of the capsule polymer modifying enzymes from Actinobacillus pleuropneumoniae serotypes 9 und 11.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): GBM, Deutschland, Mitglied; Journal Biological Chemistry, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Senat MHH, Deutschland, Mitglied

Institut für Zellbiochemie

Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511-532 2824 • E-Mail: Gaestel.Matthias@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/zellbiochemie

Keywords: Proteinkinasen micro RNA Phosphorylierung SUMOylierung

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts für Zellbiochemie werden stress-abhängige 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 zurzeit durch die Einbeziehung der Rolle von micro-RNAs, langen, nicht-kodierenden RNAs (lncRNAs) und die Analyse der Funktion der GTP-bindenden Septinproteine ergänzt. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov und PD Dr. Scheibe und werden unter Nutzung von genetisch veränderten Mausmodellen untersucht. Die Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov 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 PD Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, lncRNAs, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. Professorin Shcherbata hat die Schwerpunktprofessur der Abteilung „Biochemie der zellulären Signaltransduktion" inne und untersucht die Rolle von miRNAs bei Signalverarbeitung und Stressantwort. Hierbei kommt dem Modellorganismus Drosophila eine große Rolle zu. Die Arbeiten in den Gruppen von Dr. Niedenthal und Dr. Windheim konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationsprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion im Wechselspiel mit Proteinphosphorylierung und weiteren kovalenten Modifikationen. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht.

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.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Dissecting the molecular mechanisms of neurodegeneration and protective roles of miRNAs in Drosophila SWS/NTE neuropathy model

» Projektleitung: Shcherbata, Halyna (Prof. Dr.); Förderung: Volkswagen-Stiftung

Identifizierung von neuartigen potentiellen Tumorsuppressorgenen und epigenetischen Markern durch genomweite Methylierungsprofile mittels "Third Generation Sequencing" (Nanopore-Technologie)

» Projektleitung: Tran, Doan Duy Hai (Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Lange nicht-codierende RNAs als Quelle krebsspezifischer Polypeptide: Potenzielle Biomarker und Modulatoren der Krebsentstehung

» Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

MK2/3-abhängige Mechanismen der durch RIPK1-Phosphorylierung gesteuerten Regulation von Entzündung und Zelltod - Teil 1

» Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

MK2/3-abhängige Mechanismen der durch RIPK1-Phosphorylierung gesteuerten Regulation von Entzündung und Zelltod - Teil 2

» Projektleitung: Menon, Manoj B (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Stress-dependent regulation of a liquid droplet component Rbfox1

» Projektleitung: Shcherbata, Halyna (Prof. Dr.); Förderung: European Commission

Stress-dependent RNAi adeptness relies on subcellular Argonaute proteins' relocation into liquid RNP granules

» Projektleitung: Shcherbata, Halyna (Prof. Dr.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V. (DAAD

TrkA-regulierte tumorfördernde Gene

» Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Originalpublikationen

Ariana A, Alturki NA, Hajjar S, Stumpo DJ, Tiedje C, Alnemri ES, Gaestel M, Blackshear PJ, Sad S. Tristetraprolin regulates necroptosis during tonic Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in murine macrophages. J.Biol.Chem. 2020;295(14):4661-4672

Gallo A, Danglot L, Giordano F, Hewlett B, Binz T, Vannier C, Galli T. Role of the Sec22b-E-Syt complex in neurite growth and ramification. J.Cell.Sci. 2020;133(18):

Helbig C, Weber F, Andreas N, Herdegen T, Gaestel M, Kamradt T, Drube S. The IL-33-induced p38-/JNK1/2-TNFalpha axis is antagonized by activation of beta-adrenergic-receptors in dendritic cells. Sci.Rep. 2020;10(1):8152

Kutle I, Szymanska-de Wijs KM, Bogdanow B, Cuvalo B, Steinbrück L, Jonjic S, Wagner K, Niedenthal R, Selbach M, Wiebusch L, Dezeljin M, Messerle M. Murine Cytomegalovirus M25 Proteins Sequester the Tumor Suppressor Protein p53 in Nuclear Accumulations. J.Virol. 2020;94(20):

Leese C, Bresnahan R, Doran C, Simsek D, Fellows AD, Restani L, Caleo M, Schiavo G, Mavlyutov T, Henke T, Binz T, Davletov B. Duplication of clostridial binding domains for enhanced macromolecular delivery into neurons. Toxicon X 2020;5:100019

Petrova T, Pesic J, Pardali K, Gaestel M, Arthur JSC. p38 MAPK signalling regulates cytokine production in IL-33 stimulated Type 2 Innate Lymphoid cells. Sci.Rep. 2020;10(1):3479

Shrestha A, Bruckmueller H, Kildalsen H, Kaur G, Gaestel M, Wetting HL, Mikkola I, Seternes OM. Phosphorylation of steroid receptor coactivator-3 (SRC-3) at serine 857 is regulated by the p38(MAPK)-MK2 axis and affects NF-kappaB-mediated transcription. Sci.Rep. 2020;10(1):11388

Sikorra S, Donald S, Elliott M, Schwede S, Coker SF, Kupinski AP, Tripathi V, Foster K, Beard M, Binz T. Engineering an Effective Human SNAP-23 Cleaving Botulinum Neurotoxin A Variant. Toxins (Basel) 2020;12(12):

Yatsenko AS, Kucherenko MM, Xie Y, Aweida D, Urlaub H, Scheibe RJ, Cohen S, Shcherbata HR. Profiling of the muscle-specific dystroglycan interactome reveals the role of Hippo signaling in muscular dystrophy and age-dependent muscle atrophy. BMC Med. 2020;18(1):8

Abstracts

2020 wurden 4 Abstracts publiziert.

Promotionen

Willjes, Gesche M (Dr. med.): Analyse des Bindungsmodus von Botulinum Neurotoxin Typ G und seinem Proteinrezeptor Synaptotagmin.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.): Regulatorischen Funktion von Interferon-gamma

Gaestel, Matthias (Prof. Dr.): Frontiers in Cell and Developmental Biology, Schweiz, Editorial Board – Mitglied

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511-532 7654 • E-Mail: Kapp.Alexander@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/dermatologie

Keywords: Forschungsprofil, Dermatologie, Allergologie, Immundermatologie, Hautklinik, AD, atopische Dermatitis, Neurodermitis, Psoriasis, Schuppenflechte, Allergie, Kontaktekzem, Urtikaria, Juckreiz, Autoimmunerkrankungen, Hauttumoren, Hautkrebs, Melanom, Hauttumorzentrum, HTZH

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 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 wider. 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 (IdeA)" gegründet, in der weitere Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet werden. 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 mit Fokus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation durchgeführt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

RESIST Teilprojekt A4 Herpes und Neurodermitis: Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

Die atopische Dermatitis (AD), im Volksmund auch als Neurodermitis bezeichnet, stellt weltweit eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen dar. Bis zu 25% der Patient:innen mit moderat bis schwerer AD geben an, dass sie ein- oder mehrfach eine schwere, disseminierte Herpesinfektion entwickelt haben. Diese infektiöse Komplikation der AD wird auch als Eczema herpeticatum (EH) bezeichnet.

Verschiedene Einflussfaktoren konnten bereits identifiziert werden, die zu einer Anfälligkeit gegenüber des Herpes simplex Virus (HSV), insbesondere Subtyp 1 (HSV-1), führen (Abb. 1). In eigenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass sich bei AD Patient:innen mit einem EH in der Vorgeschichte (ADEH+) eine verstärkte Polarisierung der Virus-spezifischen Immunzellen (T-Zellen) in Richtung eines allergischen Phänotypen feststellen lässt. Umfassende genetische Untersuchungen zur Identifikation weiterer Risikofaktoren sowie die Analyse der Kontribution antimikrobieller Peptide zur Pathogenese der gestörten Virusabwehr bei AD waren bis dato nicht vorliegend. Dieses Projekt zielte daher darauf ab zu ergründen, welche genetischen Veränderungen bei AD Patient:innen, die eine Anfälligkeit für HSV Infektionen aufweisen, zu einer gestörten Immunantwort gegen Pathogene wie HSV-1 führen. Dabei wurden an einer beispielhaften Gruppe von Patient:innen die Erbinformation sämtlicher Bereiche der DNA sequenziert, die für Gene codieren. Es zeigte

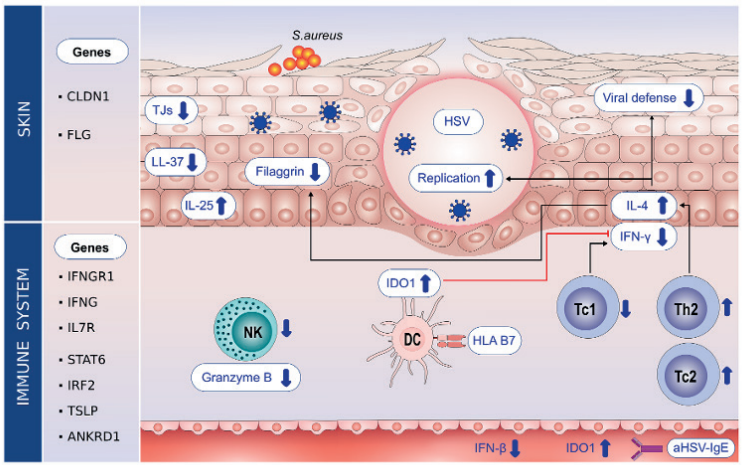
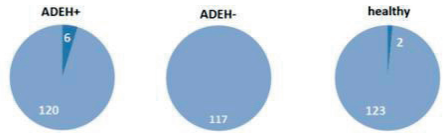


Abb. 1: Übersicht über genetische und molekulare Merkmale der Anfälligkeit gegenüber HSV bei AD. Eine veränderte immunologische Reaktion, Dysfunktion der Hautbarriere und Umweltfaktoren tragen zur komplexen Pathogenese des EH bei. ANKRD1: ankyrin repeat domain 1, CLDN1: Claudin 1, DC: dendritische Zelle, FLG: Filaggrin, HSV: Herpes simplex Virus, IDO1: Indolamin 2,3-dioxygenase, IFN: Interferon, IFNGR1: Interferon receptor 1, IRF: interferon regulatory factors, NK: Natürliche Killerzelle, S. aureus: Staphylococcus aureus, STAT: signal transducer and activator of transcription, Tc: zytotoxische T-Zelle, Th: T-Helferzelle, TJs: Tight junctions, TSLP: Thymic stromal lymphopoietin (aus Traidl et al. 2021 Allergy).

sich, dass eine bisher in diesem Zusammenhang nicht beschriebene Genvariante mit Bedeutung sowohl für die Haut als auch für das Immunsystem mit EH assoziiert zu sein scheint (Abb.2). In Folge dessen wurde die Sammlung an Biomaterialien im Rahmen des Cluster of Excellence RESIST (EXC 2155) maßgeblich erweitert: Es wurden drei Patienten-



Chi-square	
Chi-square, df	6.762, 2
P value	0.0340
P value summary	*

Abb. 2: Assoziierung der Genvariante „RV1" mit dem Auftreten von Ekzema herpeticatum. Patient:innen, die unter Ekzema herpeticatum in Zusammenhang mit einer atopischen Dermatitis (ADEH+) leiden, weisen signifikant häufiger die Genvariante „RV1" als Kontrollprobanden, die an atopischer Dermatitis ohne Eczema herpeticatum (ADEH-) leiden, und gesunde Kontrollpersonen (healthy), auf.

kohorten aufgebaut, die über einen in weiten Teilen identischen Fragebogen, ein überlappendes Programm an Biomaterialen und Laboruntersuchungen eng miteinander verknüpft sind (https://www.resist-cluster.de/klinische-studien/).

Neben der Identifizierung von neuen potentiellen Risikogenen, die zu einer veränderten Suszeptibilität gegenüber Herpesviren führt, liegt ein weiterer Forschungsschwerpunkt in der funktionellen Charakterisierung von Genen, die bereits mit der Erkrankung assoziiert, deren funktionelle Relevanz hingegen noch nicht untersucht worden ist. Hierzu gehört unter anderem TSLP (vergl. Abb.1), dem eine hohe Bedeutung in der AD beigemessen wird, da es Typ-2 Entzündungen fördert. Das Gen TSLP codiert jedoch für zwei Transkriptvarianten, shortform (sf)TSLP und longform (lf)TSLP. Im Gegensatz zum lfTSLP besitzt sfTSLP keine Typ-2 entzündungsfördernden Eigenschaften, sondern scheint, u.a. durch seine Funktion als antimikrobielles Peptid, eine wichtige Rolle in der Homöostase zu spielen. Um zu überprüfen, ob TSLP von funktioneller Relevanz für die Erkrankung EH ist, wurden beide Transkriptvarianten in einem HSV-1 Infektionsmodell in humanen Keratinozyten untersucht. Wie in der Abbildung 3 zu sehen ist, führt die Ko-Inkubation mit sfTSLP während der HSV-1 Infektion zu einer signifikant verminderten (ca. 60% Reduktion) Infektion der Zellen. Zusammengefasst unterliegt die erhöhte Anfälligkeit gegenüber (HSV), die bei einer Untergruppe von Patienten mit AD beobachtet wird, verschiedenen gene-

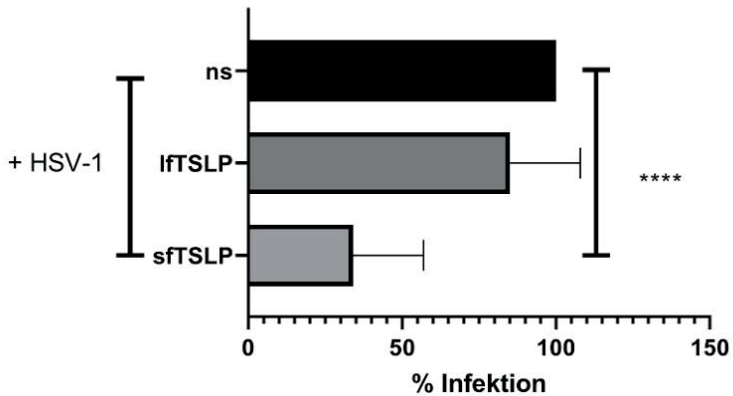


Abb. 3: Die Ko-Inkubation mit sfTSLP vermindert signifikant die HSV-Infektion von humanen Keratinozyten.

tischen und molekularen Faktoren. Ein genaueres Verständnis der Auswirkungen dieser auf die Zellen der Haut und auf das Immunsystem ist die Grundlage für eine zielgerichtete Therapie.

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Li, Yang (Prof. Dr.), CiiM, Hannover, Deutschland; Harder, Jürgen (Prof. Dr.), Universitätskinderklinik Schleswig Holstein Kiel, Kiel, Deutschland; Zeitvogel, Jana; Rösner, Lennart (Dr.); Weidinger, Stephan (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Kiel, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

MRGPRX2 bei bullösen Autoimmundermatosen (BAIDs)

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.)

Rolle mechanosensitiver Merkelzellen bei Druckurtikaria

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.)

Rolle von eosinophilen und basophilen Granulozyten bei Entzündungsreaktionen

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.)

A multi-center, double-blinded and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of ligelizumab as retreatment, self-administered therapy and monotherapy in Chronic Spontaneous Urticaria patients who completed studies CQGE031C2302, CQGE031C2303, CQGE031C2202 or CQGE031C1301

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A multi-center, randomized, double-blind, active and placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of ligelizumab /QGE031) in the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) in adolescents and adults inadequately controlled with H1-antihistamines

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2b dose-finding study to investigate the efficacy, safety and tolerability of LOU064 in adult chronic spontaneous urticaria patients inadequately controlled by H1 -intihistamines

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY3454738 in Adults with Chronic Spontaneous Urticaria Inadequately Controlled with H1-Antihistamines

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Eli Lilly and Company Limited

A Phase II, Open-Label, Multicenter, two arm, randomized Study to investigate the efficacy and safety of Cobimetinib plus Atezolizumab versus Pembrolizumab in Patients with Previously untreated advanced Braf wild-type Mellanoma CO39722 IMspire 170

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Essen

A Phase III, double-blinded, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib versus placebo plus cobimetinib and vemurafenib in previously untreated BRAF V600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma.

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

A Phase III randomized double-blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBInation with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A Phase III randomized withdrawel, double-blind, placebo-controlled, multicenter study, ivestigating the efficacy and safety of PF-04965842 in subjects aged 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis with the option of rescue treatment in flaring subjects (B7451014)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: ICON plc - Clinical Research Organisation (CRO) for Drug Development

A Phase III randomized, 3 arm, open label, multicenter study of LGX818 plus MID162 and LGX818 monotherapy compared with vemurafenib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: PPD Investigator Services LLC - USA

A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of ASN002 in in Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (ASN002AD-201-EXT)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.)

A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. US - USA

A Phase 3 , randomized, open-label study of NKTR-214 combined with Nivolumab versus Nivolumab in participants with previously untreated unresectable or metastatic melanoma

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

A phase 3 multi-center, long-term extension study investigating the efficacy and safety of PF-04965842, with or without topical medications, administered to subjects aged 12 years and older with moderate to severe atopic Dermatitis (B7451015)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: ICON Clinical Research Limited

A Phase 3, Randomized, Double Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab verus Ipilimumab Monotherapy in subjects with previously untreated unresectable or Metastatic Melanoma

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 76K)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (M16-045)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (M16-047)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

A Phase 3b Multicenter, Randomized. Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (M16-046)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (SYNERGY-001)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Dynavax Technologies Corporation

A pivotal phase III, open-label, randomized, controlled multi-center study of the efficacy of L19IL2/L19TNF neoadjuvant intratumoral treatment followed by surgery versus surgery alone in clinical stage III B/C melanoma patients

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Philogen

A randomized, double blind, multicenter extension to CZPL389A2203 dose-ranging study to assess the shortterm and long-term safety and efficacy of oral ZPL389 with concomitant or intermittent use of TCS and/or TCI in adult patients with atopic dermatitis (ZEST Extension).

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma.

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study comparing the combination of PDR001 plus debrafenib and trametinib versus placebo plus dabrafenib and trametinib in previously untreated patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A Randomized, Douzble-Blind, Placebo.Controlled, Parallel-Group Study of GBR830 in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis.

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

A randomized, multicenter 28 week study to compare the efficacy and safety of combining Cosentyx (Secukinumab) (4-weekly,300 mg s.c.) with a lifestyle intervention to Cosentyx therapy alone in adult patients with moderate to severe plaque-type psoriasis and concomitant metabolic syndrome, followed by a 28 week extension period (Metabolyx)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A Randomized Open-Label Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with anti-PD-1 Refractory Melanoma (IMO-2125)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Medpace, Inc. / Clinical Operations Site Payments

A randomized, placebo-controlled, double-blind study to scruntinize the efficacy of secukinumab in patients with moderate to severe atopic Dermatitis (SECU Trial)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: GWT-TUD GMBH

A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Alcedis GMBH

A 52-week, Phase 3, randomized, active Comparator and placebo-controlled, parallel design Study to evalúate the efficacy and safety/tolerability of Substaneous to serve chronic Placque Psoriasis (MK-3222)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial fo the EORTIC Melanoma Group

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Merck Sharp & Dohme Corp

ADMEC Studie - prospective randomized trial of an adjuvant therapy of completely resected Merkel Cell Carcinoma (MCC)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Essen

An open-label, multicenter, extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of LOU064 in eligible subjects with CSU who have participated in preceding studies with LOU064.
» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AbbVie M19-850)
» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

BMS CA209-915 A phase 3, randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab combined with Ipilimumab versus Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy after complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

A Phase II, Open-label, Randomized-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody Atezolizumab for the Treatment in Patients With
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Essen

BRAF-/MEK- Inhibition with Dabrafenib and Trametinib in Melanoma Patients in the Adjuvant Setting: a non-interventional observatory Study _Combi-EU-
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Alcedis GMBH

Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histlogically Confirmed Stage III (Uncresectable) or Stage IV Melanoma
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: PPD Germany GmbH & Co. KG

Eine nicht-interventionelle Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zur Bewertung der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib in der klinischen Routine (COMBI-R)
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Eine nicht-interventionelle Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Anwendung von Cobimetinib und Vemurafenib bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-Positivem Melanom mit und ohne Hirnmetastasen in der alltäglichen Praxis. (ML 39302)
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

A randomized, double blind, placebo controlled multicenter dose ranging study to assess the safety and efficacy of multiple oral ZPL389 doses in patients with moderate to severe Atopic Dermatitis (CZPL389A2203)
» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Deutsches Klinisches Register: Therapie und medizinische Versorgung von Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis (TREATgermany)
» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Weidinger, Stephan (Prof. Dr.), Universitätskinderklinik Schleswig Holstein Kiel, Kiel, Deutschland; Schmitt, Jochen (Prof. Dr.), Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, TU Dresden, Dresden, Deutschland; Förderung: DDG E. V. UND ANDERE

Die Beeinflussung der epidermalen Barrierefunktion und Immunreaktionen in der Haut durch Histamin (GU 434/6-2)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Differential effects of anti-IL-4/IL-13 effects versus selective anti-IL13 effects on cellular functions relevant in atopic dermatitis.

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: LEO Pharma GmbH

Dilemma of Hereditary Angioedema (HAE) in Northern Germany, improvement of awareness, patient center care, optimization of management and assessment of potential biomarkers

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Shire International GmbH

Dokumentation und Übermittlung von Behandlungsverläufen in ein prospektives Online-Register zur Versorgungsforschung in der dermatologischen Onkologie (ADOREG)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Onkodatamed GmbH

Eine klinische Prüfung : Im Rahmen dieser multinationalen, multizentrischen, randomisierten placebokontrollierten doppelblinden klinischen Prüfung der Phase III soll die Wirksamkeit von MK-3475 (Pembrolizumab) versus Placebo als adjuvante Therapie nach chirurgischer Resektion und Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Plattenepithelkarzinom der Haut (LA cSCC) evaluiert werden.

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Eine nicht-inerventionelle, multinationale, mehrzentrische sog. post-authorization safety study (PASS), um die Langzeit- Sicherheit und-Verträglichkeit von Odomzo® (Sonidegib) bei Patienten mit local fortgeschrittenem Basalzell-Karzinom (IaBCC) zu beurteilen - NISSO

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Eine Phase-II-Studie zu REGN 2810, einem rein Humanen, Monoklonalen Antikörper gegen Programmierten Tod-1, bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die unter Therapie mit einem Hedgehog-Pathway-Inhibitor ein Fortschreiten der Krankheit erfuhren oder eine frühere Hedgehog-Pathway-Inhibitor-Therapie nicht toleriert haben.

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. US - USA

EINE RANDOMISIERTE, DOPPELBLINDE, PLACEBOKONTROLLIERTE PHASE-IIA-STUDIE ZUR BEWERTUNG DER WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT VON REGN350 ALS MONOTHERAPIE UND REGN3500 IN KOMBINATION MIT DUPILUMAB BEI ERWACHSENEN PATIENTEN MIT MITTELSCHWERER BIS SCHWERER ATOPISCHER DERMATITIS (R3500-AD-1798)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. US - USA

EINE RANDOMISIERTE, DOPPELBLINDE, PLACEBOKONTROLLIERTE PHASE-IIB-DOSISFINDUNGSSTUDIE IM PARALLELGRUPPENDESIGN ZUR UNTERSUCHUNG DER WIRKSAMKEIT, DER SICHERHEIT UND DES PHARMAKOKINETISCHEN PROFILS VON REGN3500, DAS ERWACHSENEN PATIENTEN MIT MITTELSCHWERER BIS SCHWERER ATOPISCHER DERMATITIS VERABREICHT WIRD (R3500-AD-1805)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. US - USA

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase IIa zu einem monoklonalen OX40L Antikörper (KY1005) bei moderater bis schwerer atopischer Dermatitis (KYMAB)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: TFS Trial Form Support GmbH

Encorafenib plus binimetinib in patients with locally advanced, unresectable or metastatic BRAFV600-mutated melanoma: a multi-centric, multi-national, prospective, longitudinal, non-interventional study in Germany and Austria - BERING/Melanoma

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Pierre Fabre Pharma GmbH

Ermittlung molekularer und zellulärer Auslöser für wiederkehrende Läsionen in atopischer Haut (RELAD)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Beiersdorf AG

Etablierung einer Alterskohorte in RESIST in Zusammenarbeit mit der NAKO. DFG GZ: EXC 2155/1 14.06.2019 Gli/AnB

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gupta, Manoj (Dr.), CiiM, Hannover, Deutschland; Li, Yang (Prof. Dr.), CiiM, Hannover, Deutschland; Heise, Jana-Christin (Dr.), HZI, Braunschweig; Kemmling, Yvonne (Dr.), HZI, Braunschweig; Klett-Tammen, Carolin (Dr.), HZI, Braunschweig; Krause, Gérard (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Hereditary Angioedema Kininogen Assay

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Centogene AG

Interdisziplinäres Immunologisches Zentrum

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research

CAC, MHH-Allergiezentrum

» Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: diverse Mittelgeber

A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-arm Trial to Evaluate the Correlation Between Objective Response Rate and Baseline Intratumoral CD8+ Cell Density in Subjects With Unresected Stage IIIB to IVM1c Melanoma Treated With Talimogene Laherparepvec

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Amgen GmbH

Klinische Wirksamkeitsprüfung von MK-3475 (Pembrolizumab) in Kombination mit Epacadostat durch multinationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

MK 3475, Prot.629: Phase II Studie zu Pembrolizumab beim rezidivierten oder metastasierten kutanen Plattenepithekarzimon

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

A Multicenter, Open Label, Phase III Extension Trial to Study the Long-term Safety and Efficacy in Participants With Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab Trial (MK 3475-587)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

ICMJE Adjuvant Therapy With Pembrolizumab Versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE-716)
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMS-986165 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. (BMS IM011-47)
» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Pharmaceutical Research Associates GmbH

Multizentrische, offene Studie der Phase 1b/3 mit Talimogene Laherparepvec in Kombination mit Pembrplizumab (MK-3475) zur Behandlung des nicht resezierten Melanoms im Stadium IIIB bis IVM1c (MASTERKEY-265)
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Amgen GmbH

Nicht-interventionelle Studie PROLEAD
» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Noninterventional cohort registry study to assess charcteristics and management of patietns with Merkel cell carcinoma in DE
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Merck KGaA

Phase I study of intratumoral CV8102 in patients with advanced melanoma, squamous cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the head and neck, or adenoid cystic carcinoma
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: CureVac AG

Phase 2 Study of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable/Metastatic Stage IIIB-IVM1c Melanoma Who Have Progressed on Prior Anti-PD-1 Based Therapy
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.)

Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement - Protokollentwicklung
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Alcedis GMBH

An Open-label Phase Ib/II, Multi-center Study of 4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: 4SC AG

-SNEPS- Randomized Trial Comparing Sentinel Lymph Node Excision (SLNE) with or without preoperative hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) in Melanoma.
» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Essen

Studie zum gezielten Abfangen von Kontaktallergenen auf der Hautoberfläche bei entsprechend sensibilisierten Patienten durch eine „Smart Barrier" Schutzcreme

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Heratizadeh, Annice (Dr.) Förderung: Beiersdorf AG

Untersuchung der Wirksamkeit von Interleukin-17-Inhibitoren auf die proinflammatorischen Wechselwirkungen zwischen von T-Lymphozyten und Keratinozyten in der atopischen Dermatitis und Vergleich zu Gesunden und zu Patienten mit Psoriasis.

» Projektleitung: Rösner, Lennart (Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Untersuchung immunmodulatorischer Auswirkungen von Tattoo-Farbstoffen in der Haut

» Projektleitung: Schacht, Vivien (PD Dr.), Förderung: LOM

Untersuchung immunregulatorischer Funktionen des antimikrobiellen Peptids RNase 7 (WE 1289/10-1)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dreyer, Sylvia (Dr.), Friedrich-Loeffler-Institut Greifswald, Greifswald/Insel Riems, Deutschland; Pieper, Dietmar (Prof. Dr.), Helmholz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Kleine, Michael (Dr.), PLANTON GmbH, Kiel, Deutschland; Harder, Jürgen (Prof. Dr.), Universitätskinderklinik Schleswig Holstein Kiel, Kiel, Deutschland; Rademacher, Franziska (Dr.), Universitätskinderklinik Schleswig Holstein Kiel, Kiel, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Untersuchungen zur Rolle von mikrobiellen Antigenen als treibende Allergene bei der atopischen Dermatitis (Ro 4955/2-1)

» Projektleitung: Rösner, Lennart (Dr.); Kooperationspartner: Abdurrahman, Goran (), Universtitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; Bröker, Barbara (Prof. Dr.), Universtitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; Camman, Clemens (Dr.), Universtitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; Seifert, Ulrike (Prof. Dr.), Universtitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; Förderung: DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Verbesserung der Früherkennung des pathogenetischen Verständnisses und des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens von autoimmunologischen Nebenwirkungen unter Checkpoint-Inhibition (MHH)

» Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: DT Deutsche Stiftungstreuhand AG DE-90762 Fürth

Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit einer standardisierten Schulung zu klinischen und psychologischen Parametern von Psoriasis-Patienten (PsoTrain, GER1605)

» Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr.)

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Traidl, Stephan (Dr.); Förderung: Practise

ZPL-Labproject: The role of HAR in Th2 biology and the impact of inhibition by ZPL-389 in vitro assays relevant for atopic dermatitis (AD) (MTHDOLGY0005)

» Projektleitung: Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Novatis Pharma AG

Originalpublikationen

Abraham S, Haufe E, Harder I, Heratizadeh A, Kleinheinz A, Wollenberg A, Weisshaar E, Augustin M, Wiemers F, Zink A, Biedermann T, von Kiedrowski R, Hilgers M, Worm M, Pawlak M, Sticherling M, Fell I, Handrick C, Schäkel K, Staubach P, Asmussen A, Schwarz B, Bell M, Neubert K, Effendy I, Bieber T, Homey B, Gerlach B, Tchitcherina E, Stahl M, Schwichtenberg U, Rossbacher J, Buck P, Mempel M, Beissert S, Werfel T, Weidinger S, Schmitt J, TREATgermany study group. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATgermany. Br.J.Dermatol. 2020;183(2):382-384

Amaral T, Kiecker F, Schaefer S, Stege H, Kaehler K, Terheyden P, Gesierich A, Gutzmer R, Haferkamp S, Uttikal J, Berking C, Rafei-Shamsabadi D, Reinhardt L, Meier F, Karoglan A, Posch C, Gambichler T, Pfoehler C, Thoms K, Tietze J, Debus D, Herbst R, Emmert S, Loquai C, Hassel JC, Meiss F, Tueting T, Heinrich V, Eigentler T, Garbe C, Zimmer L, *German Dermatological Cooperative Oncology Group. Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab with and without local therapy in patients with melanoma brain metastasis: a DeCOG* study in 380 patients. J.Immunother.Cancer. 2020;8(1):

Ascierto PA, Del Vecchio M, Mackiewicz A, Robert C, Chiarion-Sileni V, Arance A, Lebbe C, Svane IM, McNeil C, Rutkowski P, Loquai C, Mortier L, Hamid O, Bastholt L, Dreno B, Schadendorf D, Garbe C, Nyakas M, Grob JJ, Thomas L, Liszkay G, Smylie M, Hoeller C, Ferraresi V, Grange F, Gutzmer R, Pikiel J, Hosein F, Simsek B, Maio M. Overall survival at 5 years of follow-up in a phase III trial comparing ipilimumab 10 mg/kg with 3 mg/kg in patients with advanced melanoma. J.Immunother.Cancer. 2020;8(1):

Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, Liszkay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, de Groot JWB, Loquai C, Gollerkeri A, Pickard MD, Robert C. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Eur.J.Cancer 2020;126:33-44

Drakaki A, Dhillon PK, Wakelee H, Chui SY, Shim J, Kent M, Degaonkar V, Hoang T, McNally V, Luhn P, Gutzmer R. Association of baseline systemic corticosteroid use with overall survival and time to next treatment in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy in real-world US oncology practice for advanced non-small cell lung cancer, melanoma, or urothelial carcinoma. Oncoimmunology 2020;9(1):1824645

Dummer R, Liu L, Squittieri N, Gutzmer R, Lear J. Expression of Glioma-associated oncogene homolog 1 as biomarker with sonidegib in advanced basal cell carcinoma. Oncotarget 2020;11(37):3473-3483

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, Haydon AM, Meshcheryakov A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, van Akkooi ACJ, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, Kicinski M, Suciu S, Robert C. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. J.Clin.Oncol. 2020;38(33):3925-3936

Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi A, Robert C, Suciu S. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(4):519-527

Francuzik W, Rueff F, Bauer A, Bilo MB, Cardona V, Christoff G, Dölle-Bierke S, Ensina L, Fernandez Rivas M, Hawranek T, O'B Hourihane J, Jakob T, Papadopoulos NG, Pföhler C, Poziomkowska-Gesicka I, Van der Brempt X, Scherer Hofmeier K, Treudler R, Wagner N, Wedi B, Worm M. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. J.Allergy Clin.Immunol. 2021;147(2):653-662.e9

Fricke D, Becker A, Heratizadeh A, Knigge S, Jütte L, Wollweber M, Werfel T, Roth BW, Glasmacher B. Mueller Matrix Analysis of Collagen and Gelatin Containing Sam-

ples Towards More Objective Skin Tissue Diagnostics. Polymers (Basel) 2020;12(6):

Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, Pereira RP, Eigentler T, Rutkowski P, Demidov L, Manikhas GM, Yan Y, Huang KC, Uyei A, McNally V, McArthur GA, Ascierto PA. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020;395(10240):1835-1844

Hauschild A, Ascierto PA, Schadendorf D, Grob JJ, Ribas A, Kiecker F, Dutriaux C, Demidov LV, Lebbe C, Rutkowski P, Blank CU, Gutzmer R, Millward M, Kefford R, Haas T, D'Amelio AJ, Gasal E, Mookerjee B, Chapman PB. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. Eur.J.Cancer 2020;125:114-120

Knispel S, Stang A, Zimmer L, Lax H, Gutzmer R, Heinzerling L, Weishaupt C, Pföhler C, Gesierich A, Herbst R, Kaehler KC, Weide B, Berking C, Loquai C, Utikal J, Terheyden P, Kaatz M, Schlaak M, Kreuter A, Ulrich J, Mohr P, Dippel E, Livingstone E, Becker JC, Weichenthal M, Chorti E, Gronewold J, Schadendorf D, Ugurel S. Impact of a preceding radiotherapy on the outcome of immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma: a multicenter retrospective cohort study of the DeCOG. J.Immunother.Cancer. 2020;8(1):

Kocatürk E, Salman A, Cherrez-Ojeda I, Ricardo Criado P, Peter J, Comert-Ozer E, Abuzakouk M, Camara Agondi R, Al-Ahmad M, Altrichter S, Arnaout R, Arruda LK, Asero R, Bauer A, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bizjak M, Boccon-Gibod I, Bonnekoh H, Bouillet L, Brzoza Z, Busse P, Campos RA, Carne E, Conlon N, Criado RF, de Souza Lima EM, Demir S, Dissemond J, Dogan Günaydin S, Dorofeeva I, Felipe Ensina L, Ertas R, Mariel Ferrucci S, Figueras-Nart I, Fomina D, Franken SM, Fukunaga A, Gimenez-Arnau AM, Godse K, Goncalo M, Gotua M, Grattan C, Guillet C, Inomata N, Jakob T, Karakaya G, Kasperska-Zajac A, Katelaris CH, Kosnik M, Krasowska D, Kulthanan K, Sendhil Kumaran M, Lang C, Ignacio Larco-Sousa J, Lazaridou E, Anika Leslie T, Lippert U, Calderon Llosa O, Makris M, Marsland A, Medina IV, Meshkova R, Bastos Palitot E, Parisi CAS, Pickert J, Ramon GD, Rodriguez-Gonzalez M, Rosario N, Rudenko M, Rutkowski K, Sanchez J, Schliemann S, Sekerel BE, Serpa FS, Serra-Baldrich E, Song Z, Soria A, Staevska M, Staubach P, Tagka A, Takahagi S, Thomsen SF, Treudler R, Vadasz Z, Oliveira Rodrigues Valle S, Van Doorn MBA, Vestergaard C, Wagner N, Wang D, Wang L, Wedi B, Xepapadaki P, Yücel E, Zalewska-Janowska A, Zhao Z, Zuberbier T, Maurer M. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria. Allergy 2021;76(3):816-830

Kopfnagel V, Dreyer S, Baumert K, Stark M, Harder J, Hofmann K, Kleine M, Buch A, Sodeik B, Werfel T. RNase 7 promotes sensing of self-DNA by human keratinocytes and activates an antiviral immune response. J.Invest. Dermatol. 2020;140(8):1589-1598.e3

Leiter U, Loquai C, Reinhardt L, Rafei-Shamsabadi D, Gutzmer R, Kaehler K, Heinzerling L, Hassel JC, Glutsch V, Sirokay J, Schlecht N, Rubben A, Gambichler T, Schatton K, Pfoehler C, Franklin C, Terheyden P, Haferkamp S, Mohr P, Bischof L, Livingstone E, Zimmer L, Weichenthal M, Schadendorf D, Meiwes A, Keim U, Garbe C, Becker JC, Ugurel S. Immune checkpoint inhibition therapy for advanced skin cancer in patients with concomitant hematological malignancy: a retrospective multicenter DeCOG study of 84 patients. J.Immunother.Cancer. 2020;8(2):

Livingstone E, Zaremba A, Horn S, Ugurel S, Casalini B, Schlaak M, Hassel JC, Herbst R, Utikal JS, Weide B, Gutzmer R, Meier F, Koelsche C, Hadaschik E, Sucker A, Reis H, Merkelbach-Bruse S, Siewert M, Sahm F, von Deimling A, Cosgarea I, Zimmer L, Schadendorf D, Schilling B, Griewank KG. GNAQ and GNA11 mutant nonuveal melanoma: a subtype distinct from both cutaneous and uveal melanoma. Br.J.Dermatol. 2020;183(5):928-939

Möbus L, Rodriguez E, Harder I, Schwarz A, Wehkamp U, Stölzl D, Boraczynski N, Gerdes S, Litman T, Kleinheinz A, Abraham S, Heratizadeh A, Handrick C, Haufe E, Schmitt J, Werfel T, Weidinger S, TREATgermany Study Group. Elevated NK-cell transcriptional signature and dysbalance of resting and activated NK cells in atopic dermatitis. J.Allergy Clin.Immunol. 2021;147(5):1959-1965.e2

Möbus L, Rodriguez E, Harder I, Stölzl D, Boraczynski N, Gerdes S, Kleinheinz A, Abraham S, Heratizadeh A, Handrick C, Haufe E, Werfel T, Schmitt J, Weidinger S, TREATgermany study group. Atopic dermatitis displays sta-

ble and dynamic skin transcriptome signatures. J.Allergy Clin.Immunol. 2021;147(1):213-223

Möhn N, Mahjoub S, Gutzmer R, Satzger I, Beutel G, Ivanyi P, Golpon H, Wattjes MP, Stangel M, Skripuletz T. Diagnosis and Differential Diagnosis of Neurological Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J.Oncol. 2020;2020:

Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, Schadendorf D, Dunn LA, Hernandez-Aya L, Chang ALS, Modi B, Hauschild A, Ulrich C, Eigentler T, Stein B, Pavlick AC, Geiger JL, Gutzmer R, Alam M, Okoye E, Mathias M, Jankovic V, Stankevich E, Booth J, Li S, Lowy I, Fury MG, Guminski A. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. J.Immunother.Cancer. 2020;8(1):

Rossbach K, Wahle K, Bruer G, Brehm R, Langeheine M, Rode K, Schaper-Gerhardt K, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, Bäumer W. Histamine 2 Receptor Agonism and Histamine 4 Receptor Antagonism Ameliorate Inflammation in a Model of Psoriasis. Acta Derm.Venereol. 2020;100(19):adv00342

Salzmann M, Leiter U, Loquai C, Zimmer L, Ugurel S, Gutzmer R, Thoms KM, Enk AH, Hassel JC. Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. Eur.J.Cancer 2020;138:125-132

Schamschula E, Hagmann W, Assenov Y, Hedtfeld S, Farag AK, Roesner LM, Wiehlmann L, Stanke F, Fischer S, Risch A, Tümmler B. Immunotyping of clinically divergent p.Phe508del homozygous monozygous cystic fibrosis twins. J.Cyst Fibros 2021;20(1):149-153

Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, Halken S, Mortz CG, Flohr C, Schmid-Grendelmeier P, Van der Poel LA, Muraro A, Weidinger S, Werfel T, Schmitt J, European Academy of Allergy CIADGg. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2021;76(4):1053-1076

Steeb T, Wessely A, Alter M, Bayerl C, Bender A, Bruning G, Dabrowski E, Debus D, Devereux N, Dippel E, Drexler K, Dücker P, Dummer R, Emmert S, Elsner P, Enk A, Gebhardt C, Gesierich A, Goebeler M, Goerdt S, Goetze S, Gutzmer R, Haferkamp S, Hansel G, Hassel JC, Heinzerling L, Kähler KC, Kaume KM, Krapf W, Kreuzberg N, Lehmann P, Livingstone E, Löffler H, Loquai C, Mauch C, Mangana J, Meier F, Meissner M, Moritz RKC, Maul LV, Müller V, Mohr P, Navarini A, Van Nguyen A, Pfeiffer C, Pföhler C, Posch C, Richtig E, Rompel R, Sachse MM, Sauder S, Schadendorf D, Schatton K, Schulze HJ, Schultz E, Schilling B, Schmuth M, Simon JC, Streit M, Terheyden P, Thiem A, Tüting T, Welzel J, Weyandt G, Wesselmann U, Wollina U, Ziemer M, Zimmer L, Zutt M, Berking C, Schlaak M, Heppt MV, German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG com. Patterns of care and follow-up care of patients with uveal melanoma in German-speaking countries: a multinational survey of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). J.Cancer Res.Clin.Oncol. 2021;147(6):1763-1771

Uter W, Werfel T, Lepoittevin JP, White IR. Contact Allergy-Emerging Allergens and Public Health Impact. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(7):

Wedi B. Eignen sich kationisch-amphiphile H1-Antihistaminika zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms?. Hautarzt 2020;71(8):653-655

Wedi B, Gehring M, Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. Allergy 2020;75(9):2229-2242

Whitehouse H, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, Bauer A, Cooper S, Czarnecka-Operacz M, Dagmar S, Dickel H, Fortina AB, Gallo R, Gimenez-Arnau AM, Johnston GA, Filon FL, Mahler V, Pesonen M, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Valiukeviciene S, Weisshaar E, Werfel T, Wilkinson M. Formaldehyde 2% is not a useful means of detecting allergy to formaldehyde releasers- results of the ESSCA network, 2015-2018. Contact Dermatitis 2021;84(2):95-102

Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T, de Bruin-Weller MS, Weidinger S, Deleuran M, Taieb A, Paul C, Trzeciak M, Werfel T, Seneschal J, Barbarot S, Darsow U, Torrelo A, Stalder JF, Svensson A, Hijnen D, Gelmetti C, Szalai Z, Gieler U, De Raeve L, Kunz B, Spuls P, von Kobyletzki LB, Fölster-Holst R, Chernyshov PV, Christen-Zaech S, Heratizadeh A, Ring J, Vestergaard C. European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. J.Eur.

Acad.Dermatol.Venereol. 2020;34(6):e241-e242

Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, Haferkamp S, Gutzmer R, Meier F, Mohr P, Hauschild A, Schilling B, Menzer C, Kieker F, Dippel E, Rösch A, Simon JC, Conrad B, Körner S, Windemuth-Kieselbach C, Schwarz L, Garbe C, Becker JC, Schadendorf D, Dermatologic Cooperative Oncology Group. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2020;395(10236):1558-1568

Übersichtsarbeiten

Buhl T, Beissert S, Gaffal E, Goebeler M, Hertl M, Mauch C, Reich K, Schmidt E, Schön MP, Sticherling M, Sunderkötter C, Traidl-Hoffmann C, Werfel T, Wilsman-Theis D, Worm M. COVID-19 und Auswirkungen auf dermatologische und allergologische Erkrankungen. J.Dtsch.Dermatol.Ges. 2020;18(8):815-825

Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguin N, Dreno B, Garbe C, Gutzmer R, Hauschild A, Krattinger R, Lear JT, Malvehy J, Schadendorf D, Grob JJ. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. J.Eur.Acad. Dermatol.Venereol. 2020;34(9):1944-1956

Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. Allergo J. 2020;29(4):32-61

Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. Allergo J.Int. 2020;1-29

Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, Krex D, Wendl C, Schadendorf D, Sickmann T, Rieken S, Pukrop T, Höller C, Eigentler TK, Meier F. Melanoma brain metastases - Interdisciplinary management recommendations 2020. Cancer Treat.Rev. 2020;89:102083

Hoffmann-Sommergruber K, Roesner LM. The clinical impact of cross-reactions between allergens on allergic skin diseases. Curr.Opin. Allergy Clin.Immunol. 2020;20(4):374-380

Honstein T, Werfel T. The show must go on: an update on clinical experiences and clinical studies on novel pharmaceutical developments for the treatment of atopic dermatitis. Curr.Opin. Allergy Clin.Immunol. 2020;20(4):386-394

Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, Loquai C, Thoms KM, Ugurel S, Zimmer L, Gutzmer R, committee on"Cutaneous Adverse Events"of the German Working Group for Dermatological Oncology (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie A. Side effect management during immune checkpoint blockade using CTLA-4 and PD-1 antibodies for metastatic melanoma - an update. J.Dtsch.Dermatol.Ges. 2020;18(6):582-609

Klimek L, Pfaar O, Worm M, Bergmann KC, Bieber T, Buhl R, Buters J, Darsow U, Keil T, Kleine-Tebbe J, Lau S, Maurer M, Merk H, Mösges R, Saloga J, Staubach P, Stute P, Rabe K, Rabe U, Vogelmeier C, Biedermann T, Jung K, Schlenter W, Ring J, Chaker A, Wehrmann W, Becker S, Mülleneisen N, Nemat K, Czech W, Wrede H, Brehler R, Fuchs T, Tomazic PV, Aberer W, Fink-Wagner A, Horak F, Wöhrl S, Niederberger-Leppin V, Pali-Schöll I, Pohl W, Roller-Wirnsberger R, Spranger O, Valenta R, Akdis M, Akdis C, Hoffmann-Sommergruber K, Jutel M, Matricardi P, Spertin F, Khaltaev N, Michel JP, Nicod L, Schmid-Grendelmeier P, Hamelmann E, Jakob T, Werfel T, Wagenmann M, Taube C, Gerstlauer M, Vogelberg C, Bousquet J, Zuberbier T. Allergen immunotherapy in the current COVID-19 pandemic: A position paper of AeDA, ARIA, EAACI, DGAKI and GPA: Position paper of the German ARIA Group(A) in cooperation with the Austrian ARIA Group(B), the Swiss ARIA Group(C), German Society for Applied Allergology (AEDA)(D), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI)(E), Society for Pediatric Allergology (GPA)(F) in cooperation with AG Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the DGHNO-KHC(G) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)(H). Allergol.Select. 2020;4:44-52

Leiter U, Gutzmer R, Alter M, Ulrich C, Meiwes A, Heppt MV, Steeb T, Berking C, Lonsdorf AS, Sachse MM, Garbe C, Hillen U. Kutanes Plattenepithelkarzinom. Hautarzt 2020;71(8):597-606

Luger T, Augustin M, Lambert J, Paul C, Pincelli C, Torrelo A, Vestergaard C, Wahn U, Werfel T. Unmet medical needs in the treatment of atopic dermatitis in infants: An Expert consensus on safety and efficacy of pimecrolimus. Pediatr.Allergy Immunol. 2021;32(3):414-424

Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, Jakob T, Kapp A, Kolkhir P, Larenas-Linnemann D, Park HS, Pejler G, Sanchez-Borges M, Schäkel K, Simon D, Simon HU, Weller K, Zuberbier T, Metz M. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. Int.Arch. Allergy Immunol. 2020;181(5):321-333

Misery L, Belloni Fortina A, El Hachem M, Chernyshov P, von Kobyletzki L, Heratizadeh A, Marcoux D, Aoki V, Zaniboni MC, Stalder JF, Eichenfield LF. A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. J.Eur. Acad.Dermatol.Venereol. 2021;35(4):787-796

Pfaar O, Agache I, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Creticos PS, Devillier P, Durham SR, Hellings P, Kaul S, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Jacobsen L, Jutel M, Muraro A, Papadopoulos NG, Rief W, Scadding GK, Schedlowski M, Shamji MH, Sturm G, van Ree R, Vidal C, Vieths S, Wedi B, Gerth van Wijk R, Frew AJ. Placebo effects in allergen immunotherapy - an EAACI Task Force Position Paper. Allergy 2021;76(3):629-647

Thyssen JP, Vestergaard C, Deleuran M, de Bruin-Weller MS, Bieber T, Taieb A, Seneschal J, Cork MJ, Paul C, Flohr C, Weidinger S, Trzeciak M, Werfel T, Heratizadeh A, Barbarot S, Darsow U, Simon D, Torrelo A, Chernyshov PV, Stalder JF, Gelmetti C, Szalai Z, Svensson A, von Kobyletzki LB, De Raeve L, Fölster-Holst R, Cristen-Zaech S, Hijnen D, Gieler U, Ring J, Wollenberg A. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD): treatment targets and treatable traits in atopic dermatitis. J.Eur.Acad. Dermatol.Venereol. 2020;34(12):e839-e842

Wedi B. Ligelizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria. Expert Opin.Biol.Ther. 2020;20(8):853-861

Wedi B, Zuberbier T. Ein Überblick über die Urtikaria. Allergo J 2020;29(5):56-61

Wohlrab J, Mrowietz U, Weidinger S, Werfel T, Wollenberg A. Handlungsempfehlung zur Therapieumstellung von Immunsuppressiva auf Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Hautarzt 2021;72(4):321-327

Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, Vestergaard C, Seneschal J, Werfel T, Cork MJ, Kunz B, Fölster-Holst R, Trzeciak M, Darsow U, Szalai Z, Deleuran M, von Kobyletzki L, Barbarot S, Heratizadeh A, Gieler U, Hijnen DJ, Weidinger S, De Raeve L, Svensson Å, Simon D, Stalder JF, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(12):2717-2744.

Zeitvogel J, Werfel T. Einsatz von 2-D- und 3-D-Kulturen in der Dermatologie. Hautarzt 2020;71(2):91-100

Buchbeiträge, Monografien

Schreiber A, Werfel T, Heratizadeh A. Allergieprävention aus dermatologischer Sicht. In: Schäfer T, Reese I (eds). Allergieprävention. 2020, S.7-19, De Gruyter, ISBN 978-3-11-055943-9

Wedi B. Urticaria and Angioedema. In: Plewig Gerd;French,Lars;Ruzicka,Thomas;Kaufmann,Roland;Hertl,Michael[Hrsg.]: Braun-Falco´s Dermatology. Berlin, Heidelberg: Springer , 2020. S. 1-26

Promotionen

Engmann J (Dr. med.): Die erhöhte Aktivität und Apoptose von eosinophilen Granulozyten in der Blasenflüssigkeit, Haut und dem peripherem Blut von Patienten mit bullösem Pemphigoid.

Gräger N (Dr. med.): Risikofaktoren für das Auftreten von Hauttumoren nach Lungentransplantation.

Gregor K (Dr. med.): Einfluss der Histamin-Rezeptoren auf Effektorfunktionen von humanen M2-Makrophagen.

Wissenschaftspreis

Heratizadeh, Annice (Dr. med.): Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH, hat im Juni 2020 den „Preis zur Förderung der klinischen Forschung auf dem Gebiet des Kontaktekzems“ vom Vorstand der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) für ihre Arbeit „Heratizadeh et al. Contact sensitization in patients with suspected textile allergy. Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007-2014. Contact Dermatitis (2017) 77: 143-150“ erhalten. Der Preis ist mit insgesamt 5.000,00 Euro dotiert.

Auszeichnungen

Rösner, Lennart,(Dr. rer. nat.) Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie der MHH-Klinik für Dermatologie, Allergologie erhielt im September 2020 die Georg Rajka Medal anlässlich des International Symposium on Atopic Dermatitis (virtuell) für seine Arbeit "Infektabwehr bei atopischer Dermatitis".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr.): Editor-in-Chief „Hautarzt", Beirat DGAKI, Beirat AeDA

Heratizadeh, Annice (Dr.): AGNES e.V., Deutschland, Vorsitzender; Mitglied in der Schriftleitung Allergologie, Deutschland, Gutachter/in; S2k LL Neurodermitis, Deutschland, Autor; nationale und internationale Journale, Gutachter

Rösner, Lennart (Dr.): Fachzeitschrift Allergologie, Deutschland, Beirat; Journal Frontiers in Immunology, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; nationale und internationale Journale, Deutschland, Gutachter;

Schacht, Vivien (PD Dr.): Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen, Vorstand – Mitglied; S3 LL Lokaltherapie chronischer Wunden, Autor; Universität Zürich Medizinische Fakultät, Gutachter

Traidl, Stephan (Dr.): Internationale Journale (JEADV, Journal Allergy), Gutachter

Wedi, Bettina (Prof. Dr.): Allergo Journal, Deutschland, Beirat; Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Deutschland, Mitglied; Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutschland, Leitlinienbeauftragte; Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutschland, Mitglied; DGAKI, Deutschland, Leitlinienbeauftragte; Deutsche Gesellschaft Für Allergologie und Klinische Immunologie, Deutschland, Mitglied; DGAKI, Deutschland, Vorstandsmitglied; DGAKI, Deutschland, Vorsitzender; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutschland, Mitglied; Frontiers in Allergy, Schweiz, Editor in Chief; Gesellschaft für Dermopharmazie, Deutschland, Mitglied

Werfel, Thomas Andreas (Prof. Dr.): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): Vorstandsmitglied, DFG Exzellenzcluster RESIST: Vorstandsmitglied; DGAKI, Deutschland, Vizepräsident; Journal Allergologie und Allergologie select, Deutschland, Editor in Chief; Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Ombudsperson der MHH

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Direktor: Prof. Dr. Hans Heinrich Wedemeyer

Tel.: 0511-532 3306 • E-Mail: Wedemeyer.Heiner@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kliniken-der-mhh/klinik-fuer-gastroenterologie-hepatologie-und-endokrinologie

Keywords: Infektiologie, Onkologie, Autoimmunität, Regeneration, Inflammation, Immunologie, Transplantation, Endoskopie, Ernährung und Stoffwechsel, Endokrinologie, Diabetologie

Forschungsprofil

Die Abteilung deckt ein weites Forschungsspektrum im Bereich der Infektiologie, Onkologie, Autoimmunität, Regeneration, Inflammation, Immunologie, Transplantation, Endoskopie sowie Ernährung und Stoffwechsel ab.

Schwerpunkt der onkologischen Forschung sind die gastrointestinalen Tumoren, insbesondere das hepatozelluläre Karzinom und die Tumoren der Gallenwege. Es werden Prozesse der Tumorentstehung und neue Therapieansätze mittels Tumorimmunologie und Virotherapie untersucht. Daneben bietet die onkologische Tagesklinik ein umfangreiches klinisches Studienportfolio mit Schwerpunkt Immunonkologie an.

Im Bereich der Lebertransplantation werden neue Untersuchungen zur Verbesserung des Transplantatüberlebens durchgeführt. Insbesondere werden moderne Sequenzierungs- und Untersuchungsmethoden verwendet für eine verbesserte Prognose der transplantierten Organe und eine individualisierte Immunsuppression. Daneben soll die Gabe regulatorischer Immunzellen eine Toleranz ohne Immunsuppression erreichen. Organe aus Schweinen im Rahmen der Xenotranplantation stellen den Schwerpunkt eines Sonderforschungsbereichs dar.

Als eines der größten Zentren für autoimmune Lebererkrankungen werden auch hier neue diagnostische Verfahren zur Verbesserung der Prognose für die Patienten entwickelt. Die Stärkung regulatorischer Immunantworten soll eine dauerhafte Immunsuppression vermeiden.

Die Leber zeichnet sich durch ein sehr großes Regenerationspotential von Hepatozyten und ihren Vorläuferzellen aus. Zahlreiche Arbeitsgruppen versuchen dies durch Generation neuer Hepatozyten aus Stammzellen oder regenerative Modifikation vorhandener Zellen therapeutisch nutzbar zu machen. Daneben werden Prozesse der Fibroseentwicklung untersucht zur Verhinderung der Entwicklung einer Zirrhose.

Ein weiterer Ansatz zur Verhinderung endständiger Lebererkrankungen ist die Modulation der intrahepatischen Inflammation. Dies geschieht durch Erforschung der Infektionen mit hepatotropen Viren wie Hepatitis B, D, C und E und des Mikrobioms, um neue Behandlungsstrategien zu entwickeln und in klinischen Studien zu testen.

Zum anderen wird die Entstehung der metabolischen Inflammation im Rahmen der Fettleberhepatitis untersucht und nach neuen Therapiemöglichkeiten der Intervention gesucht. Dies geschieht in enger Zusammenarbeit mit der Endokrinologie/Diabetologie und dem Ernährungsteam. Letzteres führt klinische Studien von parenteraler Ernährung bis zu Ernährungstherapien bei Leber-/Darmerkrankungen sowie bei Krebspatienten durch. Ein weiterer Schwerpunkt der Endokrinologie ist die Therapie des Typ-1-Diabetes durch die Anwendung von regulatorischen T-Zellen, welche durch einen chimären Antigenrezeptor die Betazellen erkennen und schützen.

Die Abteilung betreibt zudem ein großes Forschungsprogramm für neue Therapiemöglichkeiten von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Das Spektrum reicht von neuen Therapien der portalen Hypertension, des Aszites bis hin zu einer verbesserten Intensivmedizin mit Leberersatzverfahren.

In der Endoskopie werden neue Verfahren der Gallenwegs- und Darmtherapie in Zusammenarbeit mit einem großen klinischen Studienprogramm für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen getestet.

Die Forschung der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie umfasst ein weites Spektrum, vom Verständnis der Grundlagen von Erkrankungen zu neuen diagnostischen Methoden und gezielten Therapien, um die endogene Regeneration der Organe zu verbessern. Im Falle von irreversiblen Organschäden oder Tumorerkrankungen bietet der Organersatz durch Transplantation eine weitere Option.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Identifikation von TIGIT als Mediator der T-Zell Erschöpfung beim Hepatozellulären Karzinom (HCC) - SFB-TRR209 Teilprojekt C05

Die Therapie mit Checkpointinhibitoren (CPI) hat in den vergangenen 10 Jahren das Therapiespektrum der Onkologie nachhaltig erweitert und die Therapie von Tumorpatienten revolutioniert. Die Wirksamkeit der CPI beruht auf ihrem inhibitorischen Effekt auf zentrale Repressor-Moleküle der adaptiven Immunantwort, die sog. co-inhibitorischen Moleküle (Abb. 1). Tumorzellen nutzen diesen Effekt (z.B. PD-1, das auf tumorspezifischen T-Zellen exprimiert wird), um durch Hochregulation des Ligationspartners PD-L1 die Funktion von T-Zellen zu beeinträchtigen und sie langfristig funktionell zu erschöpfen, um damit der Elimination durch das adaptive Immunsystem zu entgehen. Das HCC ist der häufigste maligne Lebertumor und weltweit eine der drei tödlichsten Tumorerkrankungen. Ziel unserer Arbeit war, erstmalig die Transkriptomsignatur von naiven T-Zellen mit der von funktionellen (Effektor) T-Zellen und erschöpften, HCC-spezifischen T-Zellen zu vergleichen und Unterschiede zwischen funktionellen und erschöpften T-Zellen zu identifizieren. Für unsere Transkriptomanalysen entwickelten wir zunächst eine Vakzinierungsstrategie zur Amplifikation von Ovalbumin-spezifischen T-Zellen, bei der das T-Zellantigen für das Priming gebunden an poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) Mikrosphären injiziert wird und für das

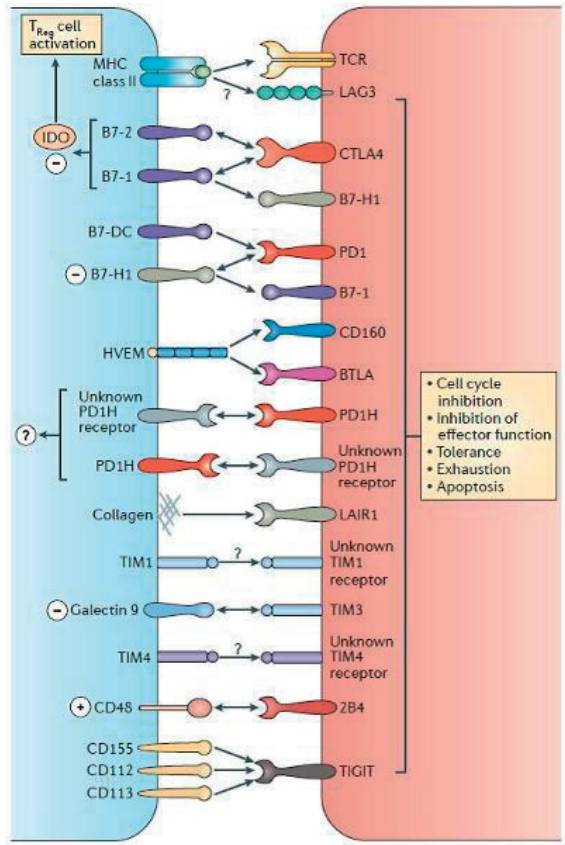


Abb. 1: Co-inhibitorische Moleküle. Quelle: Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Lieping Chen & Dallas B. Flies. Nature Reviews Immunology volume 13, pages 227–242 (2013)

Boosting in einem intrazellulären Bakterium (Listeria monocytogenes) exprimiert wird. Die Verwendung von TCR-transgenen OT-I Zellen, die das Ovalbumin Epitop SIINFEKL spezifisch erkennen, ermöglicht die Isolierung von SIINFEKL-spezifischen T-Zellen. Um erschöpfte T-Zellen zu induzieren, wurden mittels Injektion von transposonflankierten Plasmiden und einer Transposase Ovalbumin-positive orthotope HCCs vor der Impfung induziert, in der Kontrollgruppe mit funktionellen T-Zellen erfolgte die Impfung in tumorfreien Tieren (Abb. 2). Naive T-Zellen wurden aus nicht-immunisierten Mäusen gewonnen.

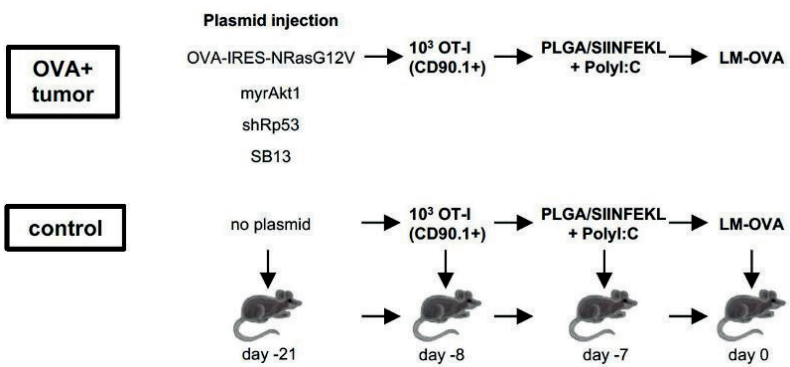
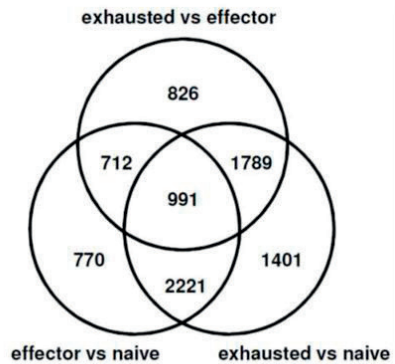


Abb. 2: Experimentelles Setup. SIINFEKL-spezifische TCR transgene OT-I Zellen wurden adoptiv in Empfängertiere transferiert und die T-Zellen mittels PLGA-Immunisierung (Priming) und LM-Ovalbumin (Boosting) amplifiziert. Um erschöpfte T-Zellen zu generieren, erfolgte diese Immunisierung in Mäusen, in denen mit transposonflankierten Onkogenen/shRNA gegen Tumorsuppressorgene orthotope HCCs induziert worden waren (OVA+ tumor). Um funktionelle T-Zellen zu generieren, erfolgte die Immunisierung in tumorfreien Mäusen (control).

Zur Analyse der Transkriptomsignaturen wurde für jedes Gen das Verhältnis der quantitativen Genexpression zwischen Effektor und naiven T-Zellen, zwischen erschöpften und naiven T-Zellen und zwischen erschöpften und Effektor T-Zellen bestimmt (Abb. 3).



Gene	Alias	effector / naive	exhausted / naive	exhausted / effector
Ig-domain or Ig like				
Cd80	B7-1	14.3	66.7	4.7
Cd86	B7-2	1.9	9.4	5.1
Cd200		-2.8	3.4	9.5
Cd200r1	MOX2R	-1.2	108.1	128.8
Cd200r2		1.0	582.6	582.6
Cd200r4		2.1	19.2	9.0
Cd244	2B4	1.3	2.8	2.2
Gp49a	Lilr4b	19.8	59.8	3.0
Havcr2	TIM-3	55.8	288.3	5.2
Ildr1		9.0	51.2	5.7
Lag3	CD223	95.8	1313.2	13.7
Lair1	CD305	2.5	-5.3	-13.1
Lilrb4	CD85K	15.1	60.8	4.0
Pvr	CD155	5.1	1.7	-3.0
Sema4a		2.4	-2.2	-5.3
Sema4f		1.3	-2.7	-3.5
Sema7a	CD108	5.9	43.7	7.4
Slamf1	CD150	4.2	4.2	-1.0
Slamf6	CD352	-2.6	-5.6	-2.2
Slamf7	CD319	16.8	8.3	-2.0
Tigit	VSTM3	90.8	1577.5	17.4

Abb. 3: Venn Diagramm der unterschiedlichen, vergleichenden Transkriptomsignaturen (links). Veränderungen der relativen Transkription für ausgewählte Gene der "Ig domain or Ig like" Gruppe. Zahlen bezeichnen die x-fache Veränderung der mRNA Expression im Microarray.

Der Vergleich der Transkriptomsignaturen zeigte viele Gene mit spezifischer Regulation in erschöpften T-Zellen. Überraschenderweise zeigte sich die deutlichste transkriptionelle Regulation für TIGIT, ein co-inhibitorisches Molekül mit bislang nur unzureichend untersuchter Funktion. In einer Kooperation mit der Firma Genentech testeten wir die Kombination aus TIGIT und PD-1 Therapie gegen die jeweiligen Monotherapien. Die Wachstums- und Überlebenskurven der Versuchstiere zeigten einen deutlichen therapeutischen Effekt durch die Hinzunahme des anti-TIGIT Antikörpers, v.a. im Vgl. zur anti-PD-1 Therapie (Abb.).

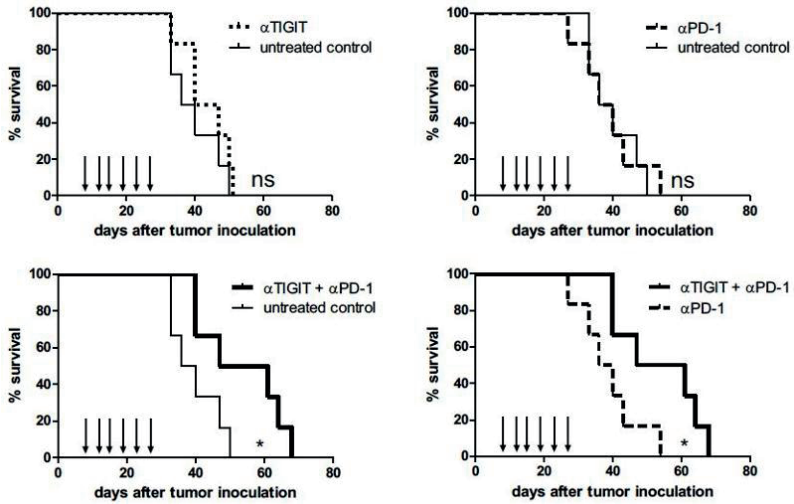


Abb. 4: Versuchstiere mit subkutan implantierten HCCs wurden systemisch entweder mit anti-TIGIT, anti-PD1 oder beiden Antikörpern behandelt. Die Graphen zeigen die Überlebenskurve in den individuellen Gruppen.

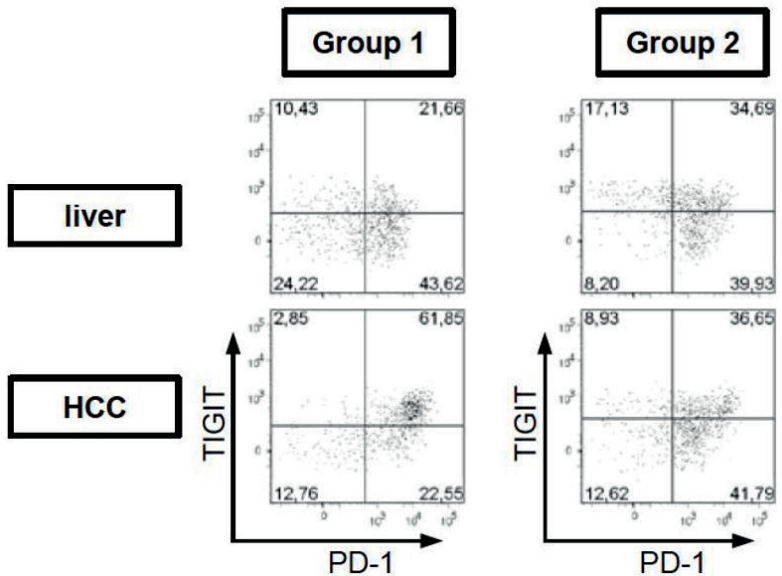


Abb. 5: Expression von TIGIT und PD-1 in HCC Resektaten von therapienaiven Patienten. Es zeigten sich zwei Gruppen mit jeweils drei Patienten mit differenter Markerexpression im Tumor und umgebenden Normalgewebe.

Durch die Identifikation von TIGIT als potentieller Marker der T-Zell Erschöpfung und als therapeutisches Target ergab sich die Frage nach der Expression von TIGIT auf humanen T-Zellen. Die Untersuchung von Tumorgewebe und umgebendem Leberparenchym bei HCC Patienten ergab überraschenderweise den Befund von zwei Gruppen mit unterschiedlicher TIGIT Expression: Während Gr. 1 eine deutlich gesteigerte Expression von PD-1 und TIGIT im HCC im Vgl. zum umgebenden Lebergewebe aufwies (Abb. 5), zeigte sich in Gr. 2 eine annähernd gleiche Expression von PD-1 und TIGIT im gesunden Lebergewebe im Vgl. zum Tumor. Unsere Ergebnisse bestätigten somit die Ergebnisse aus dem murinen Modell, dass T-Zellen in Lebertumoren eine hohe TIGIT Expression zeigen.

Die Bedeutung der 2 Gruppen mit deutlich divergenter TIGIT Expression bleibt noch unklar; ob sich diese Gruppen in ihrer Prognose unterscheiden oder ob dies prädiktiv für ein Ansprechen auf Immuntherapie ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

» Projektleitung: Wirth, Thomas (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A double-blind Randomized Contrilled Trial to Assess the Lot-to-lot Consistenca of Sci-B_Vac in Adults (CONSTANT)

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

A double-blind, ranomized multicenter phase III study of everolismus plus best supportive care versus placebo plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced NET of GI or lung origin - RADIANT-4

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A first-in-human, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase 1 study to evaluate the safety, tolerability, reactogenicity, and immunogenicity of JNJ-64300535, a DNA vaccine, administered by electroporation-mediated intramuscular injection, in participants with chronic Hepatitis B who are on stable nucleos(t)de therapy and virologically suppressed

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: SGS Belgium NV, Life Sciences division

A health service research study to investigate survival of metastatic pancreatic cancer patients after sequential chemotherapy: An A/O phase II cross over trial

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

A Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety of Filgotinib in Subjects with Crohn´s Disease.

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

A Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety of Filgotinib in Subjects with Ulcerative Colitis.

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

A monocenter randomized double-blind placebo-controlled study to investigate neuropsychiatric manifestations of HCV- infection during and after tratment with OBV/PTV/r and DSV

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

A multicenter open-label phase II trial to evaluate Nivolumab and ipillimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer.

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Patients with Chronic Hepatitis Delta

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Hepatera

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Covance Clinical Development GmbH

A Phase I / II multicenter, open-label Study of DKN-01 to investigate the anti-tumor activity and safety of DKN-01 in patients with Hepatocellular Carcinoma and WNT signaling Alterations

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

A phase II, Multicenter, open-label, randomized two-year study to evaluate the efficacy and safety of deferasirox film-coated- tablet versus phlebotomy in patients with Hereditary Hemochromatosis

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: IKF Klinische Krebsforschung GmbH am Krankenhaus Nordwest

A Phase II trial of immunotherapy with pembrolizumab in combination with local ablation for patients with early stage hepacellular carcinoma (HCC).

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: IKF Klinische Krebsforschung GmbH am Krankenhaus Nordwest

A Phase IIb Study of RAMucirumab in Combination with TAS102 vs. TAS102 Monotherapy in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorctal Cancer Patients. Protocol Code: RAMTAS

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: IKF Klinische Krebsforschung GmbH am Krankenhaus Nordwest

A phase I/II multicenter, open-label Study of DKN-01 to investigate the anti-tumor activity and safety of DKN-01 in Patients with Hepatocellular Carcinoma and WNT signaling Alterations.

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 1)

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Iqvia RDS GmbH

A Phase III Open-Label, Multi-Centre, Randomised Study Comparing NUC-1031 plus Cisplatin to Gemcitabine plus Cisplatin in Patients with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer.

» Projektleitung: Wirth, Thomas (PD Dr.); Förderung: NuCana plc GB-EH12 9DT Edinburg - 3 Lochside Way

A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ETROLIZUMAB AS AN INDUCTION AND MAINTENANCE TREATMENT FOR PATIENTS WITH MODERATLEY TO SEVERELY ACTIVE CROHN'S DISEASE

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: F. Hoffmann-La Roche AG

A Phase III Randomized, Open-Label STudy Comparing Pexa-Vec (Vaccinia GM-CSF/Thymidine Kinase-Deactivated Virus) Followed by sorafenib Versus Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) Without Prior Systemic Therapy.

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: SillaJen, Inc.

A phase III trial: effect of chemotherapy followed by surgical resection in patients with adenocarcinoma

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Krankenhaus Nordwest gGmbH

A Phase II/III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BI 655130 Induction Therapy in patients with moderate-to-severely active ulcerative colitis who have failed previous biologics therapy

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

A phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, first-in-human study of orally administered JNJ-56136379.... to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics after single ascending doses and one multiple dose regimen in healthy subjects (part I), and after multiple dose regimens in subjects with chronic hepatitis B (Part II) (56136379HPB1001)

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Janssen-Cilag GmbH

A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of VIR-3434

» Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: Vir Biotechnology, Inc. US-94158 San Francisco, CA, 499 Ill

A phase 1b/2, Multicenter, Open-label trial to Evaluate the safety of Talimogene Laheparepvec injected into Liver Tumors alone and in and in combinationwith systemic Pembrolizumab

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Amgen GmbH

A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of GS-4875 in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

A Phase 2 Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction Therapy with 2 Doses of TD1473 in subjects with Moderately-to Severely Active CrohnÂ´s Disease.

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Theravance Biopharma Ireland Limited

A PHASE 2B, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED,PARALLEL GROUP, DOSE RANGING STUDY OF ORAL PF-06651600 AND PF-06700841 AS INDUCTION AND CHRONIC THERAPY IN SUBJECTS WITHMODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Pfizer Inc. US-10017 New York, 235 East 42nd Street

A Phase 2b, Multicenter, Double-blind, Active-controlled, Randomized Study to investigate the Efficacy and Safety of Different Combination Regimens Including JNJ-73763989 and*/or JNJ-56136379 for Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection.

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Janssen-Cilag GmbH

A phase 2b, open-label, efficacy and safety study of ABX464 as maintenance therapy in patients with moderate to severe Ulcerative Colitis.

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: ABIVAX FR-75008 Paris, 5 rue de la Baume

A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Safety and Effica cy of JNJ-64304500 in Subjects wit Moderately to Severely Active Crohn's Disease

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

A Phase 2b/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Janssen-Cilag GmbH

A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Long Term, Placebo-Controlled Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obeticholic Acid in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis

» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.); Förderung: Intercept Pharmaceuticals, Inc.

A phase 3, global, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the safety and efficacy of soffosbuvir/velpatasvir

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Pharmaceutical Research Associates GmbH

A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to Investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasivir

» Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: Pharmaceutical Research Associates GmbH

A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Pharmaceutical Research Associates GmbH

A Phase 3, Matrix Design, Partially Double-Blind, Randomized Study of the Efficacy and Safety of 50 mg Lonafarnib/100 mg Ritonavir BID with and without 180 mcg PEG IFN-alfa-2a for 48 Weeks Compared with PEG IFN-alfa-2a Monotherapy and Placebo Treatment in Patients Chronically Infected with Hepatitis Delta Virus Being Maintained on Anti-HBV Nucleos(t)ide Therapy (D-LIVR

» Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: Iqvia RDS GmbH

A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis LUCENT 3

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Eli Lilly and Company Limited

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Treat-Through Study to evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with moderately to severely active Crohn's Disease.

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Eli Lilly and Company Limited

A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Protocol to Evaluate the Safety and Efficac y of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of GS-9674 in Non-Cirrhotic Subjects with Primary Sclerosing Cholangitis

» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn`s Disease Who Achieved Clinical Response Following Open #NAME?

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Takeda Development Centre Europe Ltd.

A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, with a Vedolizumab IV Reference Arm, to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Takeda Development Centre Europe Ltd.

A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo for Participants with HCC Who Are at High Risk of Recurrence after Curative Hepatic Resection of Ablation...

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: ICON plc - Clinical Research Organisation (CRO) for Drug Development

A Randomized, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab versus Sorafenib in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Not Received Previous Systemic Anticancer Therapy.

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Exelixis

A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, multiple dose, induction study to evaluate the safety, tolerability and optimal dose of ABX464 compared with placebo in patients with moderate to severe ulcerative colitis who have inadequate response, loss of response, or intolerance with at least one of the following agents: immunosuppressant treatment (i.e. azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), tumor necrosis factor alpha [TNF-Î±] inhibitors and/or coricosteroid treatmend.

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Neuer Mittelgeber

A Randomized, Open-Label, Multicenter, Controlled, Pivotal Study to Assess Safety and Efficacy of ELAD® in Subjects with Alcohol-Induced Liver Decompensation (AILD)

» Projektleitung: Busch, Markus (Dr.); Förderung: Vital Therapies Inc.

A Randomized, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of BGB-A317- versus Sorafenib as Firstine Treatment in Patients with Unresectable hepatocellular Carcinoma.

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

A 5-year Longitudinal Observational Study of the natural History and Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: TARGET Pharma Solution Inc.

Abbvie M16-000: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in subjects with Crohn´s Disease Who Responded to Induction Treatment in M16-006 or M15-991....
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Abbvie M16-006
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

AbbVie M19-989
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

ABT-450/Ritonavir/ABT-333 mit oder ohne Ribavirin bei Patienten mit chronischer HCV
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: PPD Global Limited, Granta Park

Abwehrschwächen gegenüber Infektion und Ihre Kontrolle
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Adjuvant aspirin treatment in PIK3CA mutated colon cancer Patients. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase III trial.
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: CESAR Central European Society for anticancer Drug Research- EWIV

Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

AIO-HEP-0117 IMMUCHEC
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

An open label, long term safety trial of BI655130 treatment in Patients with moderate to severely active ulcerative colitis who have completed previous BI 655130 trials.
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

AN OPEN-LABEL EXTENSION AND SAFETY MONITORING STUDY OF MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS PATIENTS PREVIOUSLY ENROLLED IN ETR OLIZUMAB PHASE III STUDIES
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: F. Hoffmann-La Roche AG

AN OPEN-LABEL EXTENSION AND SAFETY MONITORING STUDY OF PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE CROHN´S DISEASE PREVIOUSLY EN ROLLED IN THE ETROLIZUMAB PHASE III

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Iqvia RDS GmbH

An open-label, single-arm phase II study of immunotherapy with nivolumab in combination with lenvatinib for advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC) : IMMUNIB

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: IKF Klinische Krebsforschung GmbH am Krankenhaus Nordwest

A Phase III, Open-Label, Randomized study of Atezolizumab in Combination with Bevacizumab Compared with Sorafenib in Patients with untreated locally advanced or metastatic hepatocellular Carcinoma YO40245 - IMbrave150

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

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

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

Biliary cells in liver regeneration and repair

» Projektleitung: Saborowski, Anna (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Biochemical and immunological parameters in young and aged mice with precancerous liver disease

» Projektleitung: Yevsa, Tetyana (Dr.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)

Biomarker-driven maintenance treatment for first-line metastatic colorectal cancer.- MO29112

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

CAR Tregs for immune intervention in type 1 diabetes

» Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.)

Car-Tregs for therapy of type 1 diabetes

» Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Förderung: The Leona M and Harry B Helmsley Charitable Trust

CA209-8HW

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

CA224-061: A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 2 Clinical Trial of BMS-986213, in Combination with Various Standard-of-Care Therapeutic Regimens, in Participants with Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma.

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

Celgene GED-0301-CD-003

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Quintiles GmbH / Biogen Idec Ltd

Charakterisierung der molekulaen Mechanismen der Phagozytose von präkanzerösen Hepatozyten durch Makrophagen und der Phagozytosehemmung beim Hepatozellulären Karzinom
» Projektleitung: Wirth, Thomas (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle
» Projektleitung: Hahn, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Clinical utility of the Altona RealStar HEV RT-PCR assay v.2.0 in patients with acute and chronic hepatitis E virus infection.
» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.); Förderung: altona Diagnostics GmbH

CNTO148UCO4001: "An Observational Prospective Long-term Exposure Registry of Adult Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis"
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: MAPI Life Sciences UK Limited

Combined Phase 2b/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in th e Induction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis.
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

Combined Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the I nduction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease.
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

Cooperation and Material Transfer Agreement
» Projektleitung: Kühnel, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Mologen AG

Deciphering the Role of B Lymphocytes in Fatty- and Other Precancerous Liver Diseases
» Projektleitung: Yevsa, Tetyana (Dr.); Förderung: Gilead Sciences - USA

Deutsches Hepatitis C-Register
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Leberstiftungs-GmbH

Deutsches NAFLD Register
» Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Leberstiftung

Die Bedeutung der lipid raft Mikrodomänen in der PDZ Adaptorprotein-vermittelten Regulation der Na+/H+ Austauscher Isoform NHE3
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Nor-Ursodeoxycholsäure-Kapseln versus Placebo bei der Behandlung von primär sklerosierender Cholangitis.
» Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Falk Pharma GMBH

Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase IIb trial on the efficacy and safety of norursodeoxycholic acid tablets in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH)
» Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Falk Pharma GMBH

Dry Biobanking (Gefriertrocknung und Lyophilisierung zur Lagerung von Plasmaproben).
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

DZIF, MD Programm, TI 07.003
» Projektleitung: Heidrich, Benjamin (PD Dr.); Förderung: DZIF

DZIF, TI 04.906, Extension and technical maintenance of the Central Biosample Register (DZIF-ZBR)
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

Effects of Plasma Exchange with Human Serum Albumin 5% (PE-A 5%) on Shortterm Survival in Subjects with Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) at High Riskof Hospital Mortality
» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.); Förderung: Grifols Worldwide Operations Spain Sa.

Effekt eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts auf die Inzidenz und den Verlauf bakterieller Infektionen bei PatientInnen mit Leberzirrhose
» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Efficacy of Nanoliposomal CPT-11 on tumor cells and immune cells in mouse models of cholangiocarcinoma and pancreatic cancer
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Baxalta Innovations GmbH

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und wirkstoffkontrolierte, Parallelgruppenstudie der Phase 2/3 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Guselkumab bei Teilhemern mit mittelgradig bis stark aktivem MORBUS CROHN. CNTO1959 CRD3001
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

Eine Phase-III-Studie zu BBl- 608 plus nab-Paclitaxel mit Gemcitabin bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Pankreas-Adenokarzinom
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Boston Scientific Corporation

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase III zur Beurteilung einer Erhaltungstherapie mit Olaparib als Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom mit gBRCA-Mutation, deren Erkrankung unter einer platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebokontrollierte Studie der Phase-2b zur Beurteilung der Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit einer 48-wöchigen Behandlung mit einem Schema aus JNJ-73763989 + JNJ-56136379 + Nukleos(t)id-Analogon (NA) im Vergleich zu NA allein bei e-Antigen-negativen virologisch supprimierten Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion

» Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: Janssen-Cilag GmbH

Einfluss einer NOD2-Genotyp-gesteuerten Antibiotikaprophylaxe auf das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose und Aszites.

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Universität des Saarlandes

Else Kröner-Promotionskolleg Hannover - Klin-StrucMed, 2. Förderperiode

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Else Kröner-Promotionskolleg Hannover - Klin-StrucMed, 2. Förderperiode

» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

e:Med-Modul-II-Verbundprojekt:GUIDE-IBD-Molekulare Therapiesteuerung bei Chronischentzündlichen Darmerkrankungen - Teilprojekt C

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Entwicklung und Verbesserung der Genom-Editierung als Werkzeug zur Behandlung von angeborenen Erkrankungen der Leber, der Lunge und anderer Organsysteme

» Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Entwicklung von Ersatzmethoden zur Verringerung und Vermeidung von Tierversuchen B2 - Funktionelle Leberzellen aus induzierten pluripotenten Stammzellen als Alternative zu tierexperimentellen Arbeiten in der Toxikologie

» Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Epigenetische Veränderungen in peripheren mononukleären Blutzellen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vor und nach Interferon-freier antiviraler Therapie

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

European-Latin American network for the assessment of biomarkers to predict and diagnose hepatobiliary malignancies and characterization of risk factors for cancer developmentâ ESCALON (action)

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: ERASMUS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM ROTTERDAM (ERASMUS MC)

Function of non-coding RNAs in Hepatic Stellate Cells during liver regeneration

» Projektleitung: Mederacke, Ingmar (PD Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

GED-0301-CD-004

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Quintiles GmbH / Biogen Idec Ltd

German-PBC-Register
» Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Förderung: Universität Leipzig

Glycotope-specific retargeting of oncolytic adenoviruses to facilitate immunotherapy of advanced breast cancer
» Projektleitung: Kühnel, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research

Graduate Scholarship Programme - Programm zur Förderung ausländischer Doktorandinnen und Doktoranden in strukturierten Promotionsprogrammen, 2019 - Rajendra Khanal
» Projektleitung: Sharma, Amar Deep (PD Dr.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V. (DAAD

GS-US-418-4279: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II Study to Evaluate the Testicular Safety of Filgotinib in Adult Males with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis.
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

GS-US-419-4015
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

GS-US-419-4016: A Phase II, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Treatment of Perianal Fistulizing Crohn´s Disease.
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

Harnessing the potential of direct hepatic reprogramming for treatment of liver diseases
» Projektleitung: Sharma, Amar Deep (PD Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

HCV Target: Hepatitis C Therapeupic Registry and Research Network
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: University of Florida

HepNet Pilot trial: Multicenter Trial for the Treatment of Chronic Hepatitis E with Sofosbuvir SofE
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Sciences GmbH

HepNet Study-House (Spende DLS)
» Projektleitung: Dörge, Petra (Dr.); Förderung: Deutsche Leberstiftung

HIChol - Translationales Netzwerk zu hereditären intrahepatischen Cholestasen - TP1: Next Generation Sequencing (NGS) Plattform und TP3: induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC)
» Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

HiLF II: Combinational immunotherapy for the treatment of aggressive liver cancer
» Projektleitung: Yevsa, Tetyana (Dr.)

Multinationale, multizentrische, randomisierte, gegen Placebo kontrollierte, doppelblinde klinische Prüfung zur Wirksamkeit von MK-3475 (Pembrolizumab) als adjuvante Therapie bei Patienten mit Leberzellkarzinom und radiologischer Komplettremission nach chirurgischer Resektion oder lokaler Ablation
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Immuntherapie von KRAS-mutierten Pankreaskarzinomen mit heteroklitischen Peptidvakzinen

» Projektleitung: Wirth, Thomas (PD Dr.); Förderung: Wilhelm Sander Stiftung

Immuntherapie von KRAS-mutierten Pankreaskarzinomen mit heteroklitischen Peptidvakzinen 2017.080.1

» Projektleitung: Wirth, Thomas (PD Dr.); Förderung: Wilhelm Sander Stiftung

ImProVIT- Transforming big data into knowledge: for deep immunoprofiling in vaccination, infectious diseases, and transplantation

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: TWINCORE

In vivo RNAi-Screening zur Identifizierung neuer inhibitorischer Faktoren bei Tumor-spezifischen T-Lymphozyten während Leberkrebsentwicklung

» Projektleitung: Yevsa, Tetyana (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

In vivo tissue engineering of patient specific chimeric liver tissue for whole organ liver tranplantation.

» Projektleitung: Niemann, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

In vivo tissue engineering of patient specific chimeric liver tissue for whole organ liver transplantation.

» Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Index: CSUC-01/16

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatobiliary Organoids for Studies of Disease Mechanisms and Gene Engineering Approaches

» Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Interferon-free Treatment of acute Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/ Sofosbuvir Fixed-Dose Combination- The HepNet Acute HCV IV Study

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C for 8 weeks with Sofosbuvir/Velpatasvir fix dose combination_The HepNet acute HCV-V study

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Sciences GmbH

Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastastic EsophagoGastric Adenocarcinoma.

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

Klinische histopathologische und immunologische Charakterisierung der chronisch antikörper-vermittelten Abstoßung nach Lebertransplantation

» Projektleitung: Taubert, Richard (PD Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Klinische Prüfung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von GSK Biologicals Impfstoffen mit HBV viralen Vektoren und adjuvan- tierten Proteinen (GSK3528869A) mit Patieten mit chronischer Hepatitis B Infektion durchzuführen.

» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Leberstudie zur Testung von Biomarkern bei der Steatohepatitis Liver Investigation Testing Marker Utility in Steatohepatitis
» Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Würzburg

Lonafarnib + Ritonavir in Patients with Chronically Infected with Hepatitis Delta Virus.,
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Eiger BioPharmaceuticals Inc.

Longitudinal valdation of molecular patterns of liver allograft rejection
» Projektleitung: Taubert, Richard (PD Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

LUCENT 2
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Quintiles GmbH

Melphalan/HDS Treatment Given Sequentially Following Cisplatin/Gemcitabine versus Cisplatin/ Gemcitabine (Standard of Care) in Patients with IntraHepatic Cholangiocarcinoma
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Delcath Systems GmbH

Mitigation of liver fibrosis and hepatocellular carcinima by C/EBP? and/or HNF4? transcription factor mRNA therapy
» Projektleitung: Sharma, Amar Deep (PD Dr.); Förderung: CureVac AG

MK-3475 (Pembrolizumab)
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

MK-5172
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

MLN0002SC-3030- A Phase 3b Open-label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab Subcutaneous in Subjects with Ulcerateve Colitis and Crohn´s Disease Vedolizumab SC Long-Term Open-Label Extension Study.
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Takeda Development Centre Europe Ltd.

Molecular mechanism of AZD1722 effect on small intestinal phosphate absorption: role of luminal pH and membrane potential.
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of INCB54828 in Subjects with Advanced/Metastatic or Surgically Unresec- table Cholangiocarcinoma Including FGFR2 Translocations who Failed Previous Therapy.
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Incyte Corporation

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksam- keit von Cencriviroc für die Behandlung einer Leberfibrose bei Erwachsenen. AURORA 3151-301-002
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: ALLERGAN Limited

M15-991
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Nachhaltigkeitsfinanzierung Exzellenzcluster REBIRTH
» Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Natural History of Cholangiocarcinoma (retrospective review)
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Incyte Corporation

Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) A phase III study of the German Registry of Incidental Gallbladder Carcinoma Platform (GR) The AIO/ CALGP/ ACO- GAIN-Trial
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Krankenhaus Nordwest gGmbH

Neoadjuvante Immunaktivierung gewebsständiger Immunität zur Prävention eines Rezidivs beim Pankreasadenokarzinom
» Projektleitung: Kühnel, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

TTU 06.708
» Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr.); Förderung: BMBF

Octave 3 - pfizer: Eine multizentische randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Parallelstudie zur oralen Gabe von cp
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: ICON plc - Clinical Research Organisation (CRO) for Drug Development

Offene, multizentrische, nicht-invasive Studie zur prospektiven Erfassung des natürlichen Verlaufs der niedrig replikativen chronischen Hepatitis B im Langzeitverlauf von 10 Jahren
» Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

PARADIGHM(Physicians Advancing Disease Knowledge in Hypoparathyroidism):A Registry for Patients with Chronic Hypoparathyroidism
» Projektleitung: Terkamp, Christoph (Dr.); Förderung: MAPI Life Sciences UK Limited

Pase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy (maintenance of remission) safity of Etrolizumab compared with placebo in patients with moderate to severe active Ulcerative Colitis who are naive to TNF Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd- BASEL
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: F. Hoffmann-La Roche AG

Pave the way, - CAR-Tregs for immunomodulation in transplantation medicine
» Projektleitung: Noyan, Fatih (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Paving the Way towards Personalized Preventation and Care of Severe Norovirus Gastroenteritis (PRESENt)
» Projektleitung: Heidrich, Benjamin (PD Dr.); Förderung: TWINCORE

PBMC Network
» Projektleitung: Kraft, Anke (PD Dr.); Förderung: ABL LYON Bâtiment Domi Lyon - Frankreich

Phase II trial of nal-IRI and 5-Fluorouracil compared to 5-Fluorouracil in patients with cholangio- and galibladder carcinoma previously treated with gemcitabine based therapies
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

Phase III, double-blind, placebocontrolled, Multicenter Study of the efficacy and safety of Etrolizumab during Induction and Maintenance in Patients with moderate to severe active ulcerative lolitis who are refractory to or intolerant of TNF Inhibitors. Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd- BASEL
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: F. Hoffmann-La Roche AG

Phase-II-Studie zur Monotherapie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Pat. mit systematisch vorbehandeltem, fortgeschrittenem Leberzellkarzinom
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Potentielle Ausscheidung von ChAd155-hli-HBV nach intramuskulärer Injektion, welche im Rahmen der 204852 verabreicht wurde, zu beurteilen.
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Primary human adult liver stem cells for preclinical infection research and drug testing in vitro. HZI Kz. 101-4-8-05.05.908_00
» Projektleitung: Bock, Michael (Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

Primary human hepatocyte core facility (DZIF TTU Hepatitis 05.703)
» Projektleitung: Bock, Michael (Dr.); Förderung: DZIF

Proof-of concept study of BI655130 add-on treatment in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis during TNF inhibitor therapy.
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

PSC Gallenfllüssigkeitsbiomarker
» Projektleitung: Voigtländer, Torsten (PD Dr.); Förderung: RP Portfolio Management GmbH

Quality of care of oncological patients with home parenteral nutrition.
» Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.); Förderung: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Randomized, double-blind, phase 2 study of Ramucirumab or Merestinib or Placebo plus Cisplatin and Gemcitabine as First-Line treatment in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Eli Lilly and Company Limited

Randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-centre Phase IIb study to evaluate the efficacy and safety of HepaStem in patients with Acute on Chronic Liver Failure
» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.); Förderung: CROMSOURCE S.r.l. IT-37137 Verona, Via G. De Sandre

Real World Data for Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma (ELEVATOR): A retrospective multicentric case collection
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Eisai Limited

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung. Transprogramming and regeneration to overcome liver failure.

» Projektleitung: Sharma, Amar Deep (PD Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Research Stays for University Academics and Scientists - Limanska

» Projektleitung: Yevsa, Tetyana (Dr.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V. (DAAD

Reshaping undesired Inflammation in challenged Tissue Homeostasis by Next-generation regulatory T cells (Treg) Approaches – from Advanced Technology Developments to First-in-Human Trials

» Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

Restoration of luminal fluidity and microbiota in the CF gut (CFGI-SRC)

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: University of Liverpool

Safety and Effectiveness of Ramucirumab in Patients with Advanced Gastric Cancer in the European Union and North America

» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Quintiles Switzerland Sárl

Safety and Efficacy of MBX-8025 in subjects with PBC and an inadequate response to or intolerance to UDCA An 8-week, dose ranging, open-label, randomized, Phase 2 study with an 18-week extension, to evaluate the safety and efficacy;of MBX-8025 in subjects with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an inadequate response to or intolerance to ursodeoxycholic;acid (UDCA)

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: CymaBay Therapeutics Inc.

Safety and efficacy of next generation gene therapy tools for hereditary liver diseases

» Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Safety and Efficacy of Selonsertib in Subjects of non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Bridging Fibrosis

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

Safety and Efficacy of Selonsertib in Subjects with Compensated Cirrhosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

Safety and efficacy of VAY736 in autoimmune hepatitis with incomplete reponse to or intolerance of standard therapy.

» Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

SE 460/19-1 AOBJ: 610864 Physiologische Funktion und pathophysiologische Relevanz des Anionentransportproteins Slc26a9 im Bronchialepithel und im Darm, und seine Interaktion mit dem Anionenkanal CFTR

» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB 900: Heilung chronischer Hepatitis C – Langzeiteffekte auf HCV-spezifische und heterologe Immunantworten (Teilprojekt A05)

Projektleitung: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB / Transregio 127 Biologie der Xenogenen Zell-, Gewebe- und Organtransplantation von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung
» Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.), Noyan, Fatih (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB / TRR 209 B07 - Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von Krebszell-stammenden, stromamodulierten Faktoren im Cholangiokarzinom (Teilprojekt B07)
» Projektleitung: Saborowski, Michael (PD Dr.); Saborowski, Anna (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB / TRR 209 C01 - Optimierung und Evaluation der c-myc gerichteten Leberkrebstherapie (Teilprojekt C01)
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB / TRR 209 C06 - Targeting des Leberkrebsmutanoms durch virale Onkolyse und tumorgerichtete Immuntherapien (Teilprojekt C06)
» Projektleitung: Kühnel, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB / TRR 209 C07 - Identifizierung molekularer Mechanismen übertragen auf die Resistenz gegenüber onkolytischen Viren in HCC und deren Implikationen für eine erfolgreiche HCC-Virotherapie (Teilprojekt C07)
» Projektleitung: Kühnel, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB / TRR 209 Z01 - Zentrales Verwaltungsprojekt
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SORAGO-HCC - Use of SORAfenib and/or ReGOrafenib in hepatocellular carcinoma (HCC) subsequent to another systemic first-line treatment
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Vital GmbH

Study of Durvalumab Administered as Monotherapy or in combination with Tremelimumab versus Sorafenib in First-line Treatment of patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

Studie Obeticholic Acid
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: INC Research UK Limited

Study of treat to target versus routine care maintenance strategies in Crohn´s Disease patients treated with Ustekinumab (CNTO127CRD3005)
» Projektleitung: Seidler, Ursula Elisabeth (Prof. Dr.); Förderung: Janssen-Cilag GmbH

The role of Alpha-1-Antitrypsin-mediated immunomodulation in transplantation
» Projektleitung: Yevsa, Tetyana (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

The role of Alpha-1-Antitrypsin-mediated immunomodulation in transplantation
» Projektleitung: Jedicke, Nils (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

The role of the zinc-sensing receptor GPR39 in liver fibrosis
» Projektleitung: Mederacke, Ingmar (PD Dr.); Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

THERVACB: A THERAPEUTIC VACCINE TO CURE HEPATITIS B
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

TTU 05.815_00: Hepatitis B Cure (ehemals TTU 05.806)
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

TTU 05.816_00: Novel therapeutics strategies for functional cure of Hepatitis D Virus infection (ehemals: TTU05.807)
» Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

TTU 05.818_00 : HCV Treatment Optimization (ehemals: TTU 05.809)
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

TTU 06.813_00: Mikrobiota-basierte Biomarker und Therapien von Infektion des Magen-Darm-Trakts: Clostridium difficile Infektion und die Darm-Mikrobiota (ehemals TTU 06.803)
» Projektleitung: Solbach, Philipp (Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

TTU-Koordination (DZIF TTU Hepatitis 05.001)
» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

TTU.Strukt_00: TTU Infrastrukturmaßnahmen (TTU Hepatitis, TTU Gastrointestinale Infektionen und TTU Infektionen im immun- geschwächten Wirt
» Projektleitung: Behrendt, Patrick (Dr.); Förderung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH

Untersuchungen zur Kontext-spezifischen Funktion von FGF21 im Rahmen chronischer Lebererkrankungen und in der Hepatokarzinogenes
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Untersuchungen zur Optimierung der molekularen- und Immuntherapie beim Cholangiokarzinom
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Utility of HBcrAg and HBsAg for liver diseases.
» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.); Förderung: Fujirebio Europe N.V.

Validierung verschiedener Formen von komponierten Antiseren
» Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Förderung: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Wirksamkeit von MK-3475 (Pembrolizumab) plus Chemotherapie (Cisplatin + Capecitabin (XP) in der neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung von Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens und des ösophagogastralen Übergangs
» Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Wiestler, Miriam (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Hupa-Breier, Katharina Luise (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Zellulärer Ursprung und Funktion Tumor-assoziierter Fibroblasten bei Lebermetastasen

» Projektleitung: Mederacke, Ingmar (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Zentrum für gesundheitsökonomische Forschung Hannover (CHERH), MHH TP 7

» Projektleitung: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Originalpublikationen

Aberle J, Menzen M, Schmid SM, Terkamp C, Jaeckel E, Rohwedder K, Scheerer MF, Xu J, Tang W, Birkenfeld AL. Dapagliflozin effects on haematocrit, red blood cell count and reticulocytes in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Sci.Rep. 2020;10(1):22396

Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Feliz L, Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(5):671-684

Aguirre-Gamboa R, de Klein N, di Tommaso J, Claringbould A, van der Wijst MG, de Vries D, Brugge H, Oelen R, Vösa U, Zorro MM, Chu X, Bakker OB, Borek Z, Ricano-Ponce I, Deelen P, Xu CJ, Swertz M, Jonkers I, Withoff S, Joosten I, Sanna S, Kumar V, Koenen HJPM, Joosten LAB, Netea MG, Wijmenga C, BIOS Consortium, Franke L, Li Y. Deconvolution of bulk blood eQTL effects into immune cell subpopulations. BMC Bioinformatics 2020;21(1):243

Al-Batran SE, Hofheinz RD, Reichart A, Pauligk C, Schönherr C, Schlag R, Siegler G, Dörfel S, Koenigsmann M, Zahn MO, Schubert J, Aldaoud A, Höffkes HG, Schulz H, Hahn L, Uhlig J, Blau W, Stauch M, Weniger J, Wolf M, Jacobasch L, Bildat S, Wehmeyer J, Homann N, Trojan J, Waidmann O, Fietz T, Feustel HP, Groschek M, Wierecky J, Waibel K, Mahlmann S, Schwindel U, Peters U, Schuch G, Pink D, Eschenburg H, Wörns MA, Harich HD, von Weikersthal LF, Dässler KU, Behringer DM, Messmann H, Kretzschmar A, Gallmeier E, Forstbauer H, Kunzmann V, Papke J, Büchner-Steudel P, Vehling-Kaiser U, Springfeld C, Vogel A, Ettrich TJ, Schaaf M, Hausen GZ, Götze TO, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Quality of life and outcome of patients with metastatic pancreatic cancer receiving first-line chemotherapy with nab-paclitaxel and gemcitabine: Real-life results from the prospective QOLIXANE trial of the Platform for Outcome, Quality of Life and Translational Research on Pancreatic Cancer registry. Int.J.Cancer 2021;148(6):1478-1488

Alizadeh R, Bahmanpoor Z, Jalali-Qomi S, Amiri M, Afkhami H, Khaledi M, Moosavi R, Akouchekian M. MicroRNA-targeted signaling pathways in the Autism spectrum disorder: implications for early detection and targeted therapy. CNS Neurol.Disord.Drug Targets 2020;

Alsina A, Kudo M, Vogel A, Cheng AL, Tak WY, Ryoo BY, Evans TRJ, Lopez Lopez C, Daniele B, Misir S, Ren M, Izumi N, Qin S, Finn RS. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First-Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 2020;9(1):93-104

Alves Vasconcelos MP, DallAcqua DV, Wedemeyer H, Witkin SS, Mendes-Correa MC, Villalobos-Salcedo JM. Noninvasive Models for Predicting Liver Fibrosis in Individuals with Hepatitis D Virus/Hepatitis B Virus Coinfection in the Brazilian Amazon

Region. Am.J.Trop.Med.Hyg. 2020;103(1):169-174

Anastasiou OE, Theissen M, Verheyen J, Bleekmann B, Wedemeyer H, Widera M, Ciesek S. Clinical and Virological Aspects of HBV Reactivation: A Focus on Acute Liver Failure. Viruses 2019;11(9):E863 [pii]

Anastasiou OE, Thodou V, Berger A, Wedemeyer H, Ciesek S. Comprehensive Evaluation of Hepatitis E Serology and Molecular Testing in a Large Cohort. Pathogens 2020;9(2):137.

Anastasiou OE, Yurdaydin C, Maasoumy B, Hardtke S, Alexandru Caruntu F, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papatheodoridis GV, Radu M, Liebig S, Bantel H, Bremer B, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. A transient early HBV DNA increase during PEG-IFNalpha therapy of hepatitis D indicates loss of infected cells and is associated with HDV RNA and HBsAg reduction. J.Viral Hepat. 2021;28(2):410-419

Atkinson SR, Grove JI, Liebig S, Astbury S, Vergis N, Goldin R, Quaglia A, Bantel H, Guha IN, Thursz MR, Newcombe P, Strnad P, Aithal GP. In Severe Alcoholic Hepatitis, Serum Keratin-18 Fragments Are Diagnostic, Prognostic, and Theragnostic Biomarkers. Am.J.Gastroenterol. 2020;115(11):1857-1868

Bankwitz D, Bahai A, Labuhn M, Doepke M, Ginkel C, Khera T, Todt D, Ströh LJ, Dold L, Klein F, Klawonn F, Krey T, Behrendt P, Cornberg M, McHardy AC, Pietschmann T. Hepatitis C reference viruses highlight potent antibody responses and diverse viral functional interactions with neutralising antibodies. Gut 2020;

Bannaga AS, Metzger J, Kyrou I, Voigtländer T, Book T, Melgarejo J, Latosinska A, Pejchinovski M, Staessen JA, Mischak H, Manns MP, Arasaradnam RP. Discovery, validation and sequencing of urinary peptides for diagnosis of liver fibrosis-A multicentre study. EBioMedicine 2020;62:103083

Bantel H, Denk G, Hinrichsen H, Hohenester S, Kahraman A, Kremer A, Nierhoff D, Rupp C, Schiefke I, Vermehren J, Wiegand J. Primäre biliäre Cholangitis (PBC): Extrahepatische Manifestationen der PBC - Leitfaden für den Praxisalltag. Lehre&Praxis 2020;6(13):11-20

Becker LS, Gutberlet M, Maschke SK, Werncke T, Dewald CLA, von Falck C, Vogel A, Kloeckner R, Meyer BC, Wacker F, Hinrichs JB. Evaluation of a Motion Correction Algorithm for C-Arm Computed Tomography Acquired During Transarterial Chemoembolization. Cardiovasc. Intervent.Radiol. 2021;44(4):610-618

Becker LS, Stahl K, Meine TC, von Falck C, Meyer BC, Dewald CLA, Rittgerodt N, Busch M, David S, Wacker F, Hinrichs JB. Non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI): evaluation of 2D-perfusion angiography (2D-PA) for early treatment response assessment. Abdom Radiol.(NY) 2020;45(10):3342-3351

Bedreli S, Straub K, Achterfeld A, Willuweit K, Katsounas A, Saner F, Wedemeyer H, Herzer K. The Effect of Immunosuppression on Coagulation After Liver Transplantation. Liver Transpl. 2019;25(7):1054-1065

Bekaii-Saab TS, Valle JW, Cutsem EV, Rimassa L, Furuse J, Ioka T, Melisi D, Macarulla T, Bridgewater J, Wasan H, Borad MJ, Abou-Alfa GK, Jiang P, Lihou CF, Zhen H, Asatiani E, Feliz L, Vogel A. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. Future Oncol. 2020;16(30):2385-2399

Binh MT, Hoan NX, Giang DP, Tong HV, Bock CT, Wedemeyer H, Toan NL, Bang MH, Kremsner PG, Meyer CG, Song LH, Velavan TP. Upregulation of SMYD3 and SMYD3 VNTR 3/3 polymorphism increase the risk of hepatocellular carcinoma. Sci.Rep. 2020;10(1):2797

Boltin D, Lambregts DM, Jones F, Siterman M, Bonovas S, Cornberg M, Khannoussi W, Doherty G, Quality of Care Taskforce UEG. UEG framework for the development of high-quality clinical guidelines. ueg Journal 2020;8(8):851-864

Book T, Kirstein MM, Schneider A, Manns MP, Voigtländer T. Endoscopic decompression of acute intestinal distension is associated with reduced mortality in critically ill patients. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):87

Bremer B, Anastasiou OE, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papatheodoridis GV, Radu M, Idilman R, Manns MP, Cornberg M, Yurdaydin C, Wedemeyer H. Residual low HDV viraemia is associated HDV RNA relapse after PEG-IFNa-based antiviral treatment of hepatitis delta: Results from the HIDIT-II study. Liver Int. 2021;41(2):295-299

Brown RJP, Tegtmeyer B, Sheldon J, Khera T, Anggakusuma, Todt D, Vieyres G, Weller R, Joecks S, Zhang Y, Sake S, Bankwitz D, Welsch K, Ginkel C, Engelmann M, Gerold G, Steinmann E, Yuan Q, Ott M, Vondran FWR, Krey T, Ströh LJ, Miskey C, Ivics Z, Herder V, Baumgärtner W, Lauber C, Seifert M, Tarr AW, McClure CP, Randall G, Baktash Y, Ploss A, Thi VLD, Michailidis E, Saeed M, Verhoye L, Meuleman P, Goedecke N, Wirth D, Rice CM, Pietschmann T. Liver-expressed Cd302 and Cr1l limit hepatitis C virus cross-species transmission to mice. Sci.Adv. 2020;6(45):

Buitrago-Molina LE, Pietrek J, Noyan F, Schlue J, Manns MP, Wedemeyer H, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E. Treg-specific IL-2 therapy can reestablish intrahepatic immune regulation in autoimmune hepatitis. J.Autoimmun. 2020;117:

Cañón Bermúdez GS, Kruv A, Voitsekhivska T, Hochnadel I, Lebanov A, Potthoff A, Fassbender J, Yevsa T, Makarov D. Implantable Highly Compliant Devices for Heating of Internal Organs: Toward Cancer Treatment. Adv.Eng.Mater. 2019;21(9):1900407

Carvalho Oliveira M, Valdivia E, Verboom M, Yuzefovych Y, Sake HJ, Pogozhykh O, Niemann H, Schwinzer R, Petersen B, Seissler J, Blasczyk R, Figueiredo C. Generating low immunogenic pig pancreatic islet cell clusters for xenotransplantation. J.Cell.Mol.Med. 2020;24(9):5070-5081

Chen L, Li J, Ye Z, Sun B, Wang L, Chen Y, Han J, Yu M, Wang Y, Zhou Q, Seidler U, Tian D, Xiao F. Anti-High Mobility Group Box 1 Neutralizing-Antibody Ameliorates Dextran Sodium Sulfate Colitis in Mice. Front.Immunol. 2020;11:

Chen LT, Martinelli E, Cheng AL, Pentheroudakis G, Qin S, Bhattacharyya GS, Ikeda M, Lim HY, Ho GF, Choo SP, Ren Z, Malhotra H, Ueno M, Ryoo BY, Kiang TC, Tai D, Vogel A, Cervantes A, Lu SN, Yen CJ, Huang YH, Chen SC, Hsu C, Shen YC, Tabernero J, Yen Y, Hsu CH, Yoshino T, Douillard JY. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO. Ann.Oncol. 2020;31(3):334-351

Chen Y, Huang H, He Y, Chen M, Seidler U, Tian D, Xiao F. A20 Haploinsufficiency in a Chinese Patient With Intestinal Behcet's Disease-Like Symptoms: A Case Report. Front.Immunol. 2020;11:1414

Chen Y, Ye Z, Chen L, Qin T, Seidler U, Tian D, Xiao F. Association of Clinical Phenotypes in Haploinsufficiency A20 (HA20) With Disrupted Domains of A20. Front.Immunol. 2020;11:

Coller KE, Butler EK, Luk KC, Rodgers MA, Cassidy M, Gersch J, McNamara AL, Kuhns MC, Dawson GJ, Kaptue L, Bremer B, Wedemeyer H, Cloherty GA. Author Correction: Development and performance of prototype serologic and molecular tests for hepatitis delta infection. Sci.Rep. 2020;10(1):5942

Derben FC, Engel B, Zachou K, Hartl J, Hartleben B, Bantel H, Schramm C, Dalekos GN, Manns MP, Jaeckel E, Taubert R. CK-18 cell death markers improve the prediction of histological remission in autoimmune hepatitis during biochemical remission. Liver Int. 2021;41(1):123-127

de Salazar A, Dietz J, di Maio VC, Vermehren J, Paolucci S, Mullhaupt B, Coppola N, Cabezas J, Stauber RE, Puoti M, Arenas Ruiz Tapiador JI, Graf C, Aragri M, Jimenez M, Callegaro A, Pascasio Acevedo JM, Macias Rodriguez MA, Rosales Zabal JM, Micheli V, Garcia Del Toro M, Tellez F, Garcia F, Sarrazin C, Ceccherini-Silberstein F, GEHEP-004 cohort tEHRSGatHVIRN (VIRONET C). Prevalence of resistance-associated substitutions and retreatment of patients failing a glecaprevir/pibrentasvir regimen. J.Antimicrob. Chemother. 2020;75(11):3349-3358

Dewald CLA, Becker LS, Maschke SK, Meine TC, Alten TA, Kirstein MM, Vogel A, Wacker FK, Meyer BC, Hinrichs JB. Percutaneous isolated hepatic perfusion (chemosaturation) with melphalan following right hemihepatectomy in patients with cholangiocarcinoma and metastatic uveal melanoma: peri- and post-interventional adverse events and therapy response compared to a matched group without prior liver surgery. Clin.Exp.Metastasis 2020;37(6):683-692

Dietz J, Kalinina OV, Vermehren J, Peiffer KH, Matschenz K, Buggisch P, Niederau C, Schattenberg JM, Müllhaupt B, Yerly S, Ringelhan M, Schmid RM, Antoni C, Müller T, Schulze Zur Wiesch J, Piecha F, Moradpour D, Deterding K, Wedemeyer H, Moreno C, Berg T, Berg CP, Zeuzem S, Welsch C, Sarrazin C, European HCV Resistance Study Group. Resistance-associated substitutions in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. J.Viral Hepat. 2020;27(10):974-986

Dietz J, Spengler U, Müllhaupt B, Schulze Zur Wiesch J, Piecha F, Mauss S, Seegers B, Hinrichsen H, Antoni C, Wietzke-Braun P, Peiffer KH, Berger A, Matschenz K, Buggisch P, Backhus J, Zizer E, Boettler T, Neumann-Haefelin C, Semela D, Stauber R, Berg T, Berg C, Zeuzem S, Vermehren J, Sarrazin C, European HCV Resistance Study Group. Efficacy of Retreatment After Failed Direct-acting Antiviral Therapy in Patients With HCV Genotype 1-3 Infections. Clin.Gastroenterol.Hepatol. 2021;19(1):195

Eichholz JC, Kirstein MM, Book T, Wedemeyer H, Voigtländer T. Transjugular liver biopsy and hepatic venous pressure gradient measurement in patients with and without liver cirrhosis. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 2020;

Eismann H, Sieg L, Ahmed H, Teske J, Behrendt P, Friedrich L, Schumacher C, Johanning K. Influence of alcohol consumption on blood coagulation in rotational thromboelastometry (ROTEM): an in-vivo study. Korean J.Anesthesiol. 2020;73(4):334-341

Engelmann C, Sterneck M, Weiss KH, Templin S, Zopf S, Denk G, Eurich D, Pratschke J, Weiss J, Braun F, Welker MW, Zimmermann T, Knipper P, Nierhoff D, Lorf T, Jäckel E, Hau HM, Tsui TY, Perrakis A, Schlitt HJ, Herzer K, Tacke F. Prevention and Management of CMV Infections after Liver Transplantation: Current Practice in German Transplant Centers. J.Clin.Med. 2020;9(8):

Flinck M, Hagelund S, Gorbatenko A, Severin M, Pedraz-Cuesta E, Novak I, Stock C, Pedersen SF. The Vacuolar H(+) ATPase alpha3 Subunit Negatively Regulates Migration and Invasion of Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells. Cells 2020;9(2):E465 [pii]

Franck M, Thon C, Schütte K, Malfertheiner P, Link A. Circulating miR-21-5p level has limited prognostic value in patients with hepatocellular carcinoma and is influenced by renal function. World J.Hepatol. 2020;12(11):1031-1045

Franck M, Schütte K, Malfertheiner P, Link A. Prognostic value of serum microRNA-122 in hepatocellular carcinoma is dependent on coexisting clinical and laboratory factors. World J.Gastroenterol. 2020;26(1):86-96

Gabriel MM, Kircheis G, Hardtke S, Markwardt D, Buggisch P, Mix H, Grüngreiff K, Welzel TM, Kalsch J, Hartmann H, Gerbes AL, Karpowitz MV, Seeliger B, Wedemeyer H, Weissenborn K, HepNet HE-Register Study Group. Risk of recurrent hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a German registry study. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 2020;

Gao X, Nowak-Imialek M, Chen X, Chen D, Herrmann D, Ruan D, Chen ACH, Eckersley-Maslin MA, Ahmad S, Lee YL, Kobayashi T, Ryan D, Zhong J, Zhu J, Wu J, Lan G, Petkov S, Yang J, Antunes L, Campos LS, Fu B, Wang S, Yong Y, Wang X, Xue SG, Ge L, Liu Z, Huang Y, Nie T, Li P, Wu D, Pei D, Zhang Y, Lu L, Yang F, Kimber SJ, Reik W, Zou X, Shang Z, Lai L, Surani A, Tam PPL, Ahmed A, Yeung WSB, Teichmann SA, Niemann H, Liu P. Establishment of porcine and human expanded potential stem cells. Nat.Cell Biol. 2019;21(6):687-699

Goeppert B, Folseraas T, Roessler S, Kloor M, Volckmar AL, Endris V, Buchhalter I, Stenzinger A, Grzyb K, Grimsrud MM, Gornicka B, von Seth E, Reynolds GM, Franke A, Gotthardt DN, Mehrabi A, Cheung A, Verheij J, Arola J, Makisalo H, Eide TJ, Weidemann S, Cheville JC, Mazza G, Hirschfield GM, Ponsioen CY, Bergquist A, Milkiewicz P, Lazaridis KN, Schramm C, Manns MP, Färkkilä M, Vogel A, International PSC study group, Boberg KM, Schirmacher P, Karlsen TH. Genomic characterization of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis reveals novel therapeutic opportunities. Hepatology 2020;72(4):1253-1266

Goetze TO, Bechstein WO, Bankstahl US, Keck T, Königsrainer A, Lang SA, Pauligk C, Piso P, Vogel A, Al-Batran SE. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) - a phase III study of the German registry of incidental gallbladder carcinoma platform (GR)- the AIO/ CALGP/ ACO- GAIN-trial. BMC Cancer 2020;20(1):122

Gunesch AP, Zapatero-Belinchon FJ, Pinkert L, Steinmann E, Manns MP, Schneider G, Pietschmann T, Brönstrup M, von Hahn T. Filovirus antiviral activity of cationic amphiphilic drugs is associated with lipophilicity and ability to induce phospholipidosis. Antimicrob. Agents Chemother. 2020;64(8):e00143-20

Haubold J, Reinboldt MP, Wetter A, Li Y, Ludwig JM, Lange C, Wedemeyer H, Schotten C, Umutlu L, Theysohn J. DSM-TACE des HCC: Bewertung

des Tumoransprechens von Patienten mit Kontraindikationen gegen andere systemische oder lokoregionale Therapien. Röfo 2020;192(9):862-869

Heck J, Ranker A, Wranke A, Kano L, Macke C, Rademacher J, Stichtenoth DO, Krause O. Die interdisziplinäre alterstraumatologische Visite : Empfehlungen für den Klinikalltag. Unfallchirurg 2021;124(2):138-145

Heim K, Binder B, Sagar, Wieland D, Hensel N, Llewellyn-Lacey S, Gostick E, Price DA, Emmerich F, Vingerhoet H, Kraft ARM, Cornberg M, Boettler T, Neumann-Haefelin C, Zehn D, Bengsch B, Hofmann M, Thimme R. TOX defines the degree of CD8+ T cell dysfunction in distinct phases of chronic HBV infection. Gut 2021;29(2):323-331

Hein R, Sake HJ, Pokoyski C, Hundrieser J, Brinkmann A, Baars W, Nowak-Imialek M, Lucas-Hahn A, Figueiredo C, Schuberth HJ, Niemann H, Petersen B, Schwinzer R. Triple (GGTA1, CMAH, B2M) modified pigs expressing an SLA class I(low) phenotype-Effects on immune status and susceptibility to human immune responses. Am.J.Transplant. 2020;20(4):988-998

Herzer K, Sterneck M, Welker MW, Nadalin S, Kirchner G, Braun F, Malessa C, Herber A, Pratschke J, Weiss KH, Jaeckel E, Tacke F. Current Challenges in the Post-Transplant Care of Liver Transplant Recipients in Germany. J.Clin.Med. 2020;9(11):E3570 [pii]

Hinrichsen H, Stoehr A, Cornberg M, Klinker H, Heyne R, John C, Simon KG, Guenther V, Martin K, Witte V, Zeuzem S. Utilization and effectiveness of elbasvir/grazoprevir and adoption of resistance-associated substitutions testing in real-world treatment of hepatitis C virus genotype 1A infection: results from the German Hepatitis C-Registry. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 2021;33(3):415-423

Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, Ott P, Bergquist A, Färkkilä M, Manns MP, Pares A, Spengler U, Stiess M, Greinwald R, Pröls M, Wendum D, Drebber U, Poupon R. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for primary biliary cholangitis following an insufficient response to UDCA. J.Hepatol. 2021;74(2):321-329

Hoang TT, Sikdar S, Xu CJ, Lee MK, Cardwell J, Forno E, Imboden M, Jeong A, Madore AM, Qi C, Wang T, Bennett BD, Ward JM, Parks CG, Beane-Freeman LE, King D, Motsinger-Reif A, Umbach DM, Wyss AB, Schwartz DA, Celedon JC, Laprise C, Ober C, Probst-Hensch N, Yang IV, Koppelman GH, London SJ. Epigenome-wide association study of DNA methylation and adult asthma in the Agricultural Lung Health Study. Eur.Respir.J. 2020;56(3):

Höfer A, Jonigk D, Hartleben B, Verboom M, Hallensleben M, Manns MP, Jaeckel E, Taubert R. Non-invasive screening for subclinical liver graft injury in adults via donor-specific anti-HLA antibodies. Sci.Rep. 2020;10(1):14242

Hofmann WP, Buggisch P, Schubert L, Dikopoulos N, Schwenzer J, Muche M, Felten G, Heyne R, Ingiliz P, Schmidt A, Stein K, Wedemeyer H, Berg T, Wiegand J, Lammert F, Zeuzem S, Schattenberg JM. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. JHEP Rep. 2020;2(6):100168

Hüppe D, Niederau C, Serfert Y, Hartmann H, Wedemeyer H, fur das DHC-R. Versorgungsprobleme von Patienten mit chronischer Hepatitis C während der COVID-19-Pandemie und der Lockdown-Verordnungen. Z.Gastroenterol. 2020;58(2):1182-1185

Husain-Syed F, Vadasz I, Wilhelm J, Walmrath HD, Seeger W, Birk HW, Jennert B, Dietrich H, Herold S, Trauth J, Tello K, Sander M, Morty RE, Slanina H, Schüttler CG, Ziebuhr J, Kassoumeh S, Ronco C, Ferrari F, Warnatz K, Stahl K, Seeliger B, Hoeper MM, Welte T, David S. Immunoglobulin Deficiency as an Indicator of Disease Severity in Patients with COVID-19. Am.J.Physiol. Lung Cell.Mol.Physiol. 2021;320(4):L590-L599

Ivanyi P, Eggers H, Hornig M, Kasper B, Heissner K, Kopp HG, Kirstein M, Ganser A, Grünwald V. Hepatic toxicity during regorafenib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. Mol.Clin.Oncol. 2020;13(6):72

Jendrny P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, Ebbers J, Pilchova V, Pink I, Welte T, Manns MP, Fathi A, Ernst C, Addo MM, Schalke E, Volk HA. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients - a pilot study. BMC Infect.Dis. 2020;20(1):536

Kabbani AR, Schultalbers M, Tergast T, Kimmann M, Stahmeyer J, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B, Becker H. Einfluss einer spontan bakteriellen Peritonitis, nosokomialer Infektionen und eines akut auf chronischen Leberversagens auf die Behandlungserlose bei Patienten mit

dekompensierter Leberzirrhose in Deutschland. Z.Gastroenterol. 2020;58(9):855-867

Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, Wejstal R, Carlsson T, Kampmann C, Larsson SB, Bjorkman P, Nystedt A, Cardell K, Svensson S, Stenmark S, Wedemeyer H, Aleman S. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. Hepatology 2020;72(4):1177-1190

Kini A, Singh AK, Riederer B, Yang I, Tan Q, di Stefano G, Tan Q, Xiao F, Xia W, Suerbaum S, Seidler U. Slc26a3 deletion alters pH-microclimate, mucin biosynthesis, microbiome composition and increases the TNFalpha expression in murine colon. Acta Physiol.(Oxf) 2020;230(2):e13498

Kirstein MM, Book T, Manns MP, von Hahn T, Voigtländer T. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients has a poor outcome but lower tumour incidence than primary sclerosing cholangitis. ueg Journal 2020;8(6):716-724

Kirstein MM, Scheiner B, Marwede T, Wolf C, Voigtländer T, Semmler G, Wacker F, Manns MP, Hinrichs JB, Pinter M, Vogel A. Sequential systemic treatment in patients with hepatocellular carcinoma. Aliment. Pharmacol.Ther. 2020;52(1):205-212

Klein S, Ghersi D, Manns MP, Prinz I, Cornberg M, Kraft ARM. PD-L1 checkpoint inhibition narrows the antigen-specific T cell receptor repertoire in chronic LCMV infection. J.Virol. 2020;94(18):e00795-20

Knop V, Mauss S, Goeser T, Geier A, Zimmermann T, Herzer K, Postel N, Friedrich-Rust M, Hofmann WP, German Hepatitis C-Registry. Dynamics of liver stiffness by transient elastography in patients with chronic hepatitis C (HCV) infection receiving direct acting antiviral therapy- results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). J.Viral Hepat. 2020;27(7):690-698

Komoll RM, Hu Q, Olarewaju O, von Döhlen L, Yuan Q, Xie Y, Tsay HC, Daon J, Qin R, Manns MP, Sharma AD, Goga A, Ott M, Balakrishnan A. MicroRNA-342-3p is a potent tumour suppressor in hepatocellular carcinoma. J.Hepatol. 2021;74(1):122-134

Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HLA, de Man RA, Feld JJ, van der Meer AJ. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. J.Hepatol. 2021;74(5):1053-1063

Krooss S, Werwitzke S, Kopp J, Rovai A, Varnholt D, Wachs AS, Goyenvalle A, Aarstma-Rus A, Ott M, Tiede A, Langemeier J, Bohne J. Pathological mechanism and antisense oligonucleotide-mediated rescue of a non-coding variant suppressing factor 9 RNA biogenesis leading to hemophilia B. PLoS Genet. 2020;16(4):

Kropp KA, Srivaratharajan S, Ritter B, Yu P, Krooss S, Polten F, Pich A, Alcami A, Viejo-Borbolla A. Identification of the Cleavage Domain within Glycoprotein G of Herpes Simplex Virus Type 2. Viruses 2020;12(12):E1428 [pii]

Kudo M, Galle PR, Brandi G, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Llovet JM, Assenat E, Merle P, Chan SL, Palmer DH, Ikeda M, Yamashita T, Vogel A, Huang YH, Abada PB, Yoshikawa R, Shinozaki K, Wang C, Widau RC, Zhu AX. Effect of ramucirumab on ALBI grade in patients with advanced HCC: Results from REACH and REACH-2. JHEP Rep. 2020;3(2):

Kudo M, Galle PR, Llovet JM, Finn RS, Vogel A, Motomura K, Assenat E, Merle P, Brandi G, Daniele B, Okusaka T, Tomasek J, Borg C, Dadduzio V, Morimoto M, Pracht M, Jen MH, Drove Ubreva N, Widau RC, Shinozaki K, Yoshikawa R, Zhu AX. Ramucirumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein after sorafenib in REACH and REACH-2. Liver Int. 2020;40(8):2008-2020

Lampertico P, Carrion JA, Curry M, Turnes J, Cornberg M, Negro F, Brown A, Persico M, Wick N, Porcalla A, Pangerl A, Crown E, Larsen L, Yu Y, Wedemeyer H. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. J.Hepatol. 2020;72(6):1112-1121

Lampertico P, Mauss S, Persico M, Barclay ST, Marx S, Lohmann K, Bondin M, Zhang Z, Marra F, Belperio PS, Wedemeyer H, Flamm S. Real-World Clinical Practice Use of 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naive Patients with Compensated Cirrhosis. Adv.Ther. 2020;37(9):4033-4042

Lerch MM, Rathmayer M, Siegmund B, Wilke M, Wedemeyer H, Stallmach A, Mayerle J, Lammert F. Die Grenzen des G-DRG-Systems bei der Abbildung von Komplexität in der Universi-

tätsmedizin. Z.Gastroenterol. 2020;58(8):747-753

Leslie J, Macia MG, Luli S, Worrell JC, Reilly WJ, Paish HL, Knox A, Barksby BS, Gee LM, Zaki MYW, Collins AL, Burgoyne RA, Cameron R, Bragg C, Xu X, Chung GW, Brown CDA, Blanchard AD, Nanthakumar CB, Karsdal M, Robinson SM, Manas DM, Sen G, French J, White SA, Murphy S, Trost M, Zakrzewski JL, Klein U, Schwabe RF, Mederacke I, Nixon C, Bird T, Teuwen LA, Schoonjans L, Carmeliet P, Mann J, Fisher AJ, Sheerin NS, Borthwick LA, Mann DA, Oakley F. c-Rel orchestrates energy-dependent epithelial and macrophage reprogramming in fibrosis. Nat.Metab. 2020;2(11):1350-1367

Liu Y, Tan Q, Riederer B, di Stefano G, Römermann D, Qian J, Reiner J, Seidler U. Deciphering ion transporters, kinases and PDZ-adaptor molecules that mediate guanylate cyclase C agonist-dependent intestinal fluid loss in vivo. Biochem.Pharmacol. 2020;178:114040

Lorenzen S, Knorrenschild JR, Pauligk C, Hegewisch-Becker S, Seraphin J, Thuss-Patience P, Kopp HG, Dechow T, Vogel A, Luley KB, Pink D, Stahl M, Kullmann F, Hebart H, Siveke J, Egger M, Homann N, Probst S, Goetze TO, Al-Batran SE. Phase III randomized, double-blind study of paclitaxel with and without everolimus in patients with advanced gastric or esophagogastric junction carcinoma who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen (RADPAC). Int.J.Cancer 2020;147(9):2493-2502

Maasoumy B, Geretti AM, Frontzek A, Austin H, Aretzweiler G, Garcia-Alvarez M, Leuchter S, Simon CO, Marins EG, Canchola JA, Cornberg M, Delgado R, Wedemeyer H. HBV-RNA Co-amplification May Influence HBV DNA Viral Load Determination. Hepatol.Commun. 2020;4(7):983-997

Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagiuoli S, Shafran SD, Carrat F, Ouzan D, Papatheodoridis G, Ramji A, Borgia SM, Wedemeyer H, Losappio R, Perez-Hernandez F, Wick N, Brown RSJ, Lampertico P, Doucette K, Ntalla I, Ramroth H, Mertens M, Vanstraelen K, Turnes J. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. Liver Int. 2020;40(8):1841-1852

Marcellin P, Xie Q, Woon Paik S, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, Asselah T, Cornberg M, Ouzan D, Foster GR, Papatheodoridis G, Messinger D, Regep L, Bakalos G, Alshuth U, Lampertico P, Wedemeyer H. Final analysis of the international observational S-Collate study of peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B. PLoS One 2020;15(4):e0230893

Markova AA, Deterding K, Port K, Bantel H, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Liver stiffness across different chronic liver disease under therapy with statin in a real life cohort. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 2021;32(2):223-229

Mederacke YS, Kirstein MM, Grosshennig A, Marhenke S, Metzler F, Manns MP, Vogel A, Mederacke I. The PNPLA3 rs738409 GG genotype is associated with poorer prognosis in 239 patients with autoimmune hepatitis. Aliment.Pharmacol.Ther. 2020;51(11):1160-1168

Mederacke YS, Nienen M, Jarek M, Geffers R, Hupa-Breier K, Babel N, Reinke P, Mederacke I, Rudolf Vondran FW, Jonigk D, Wedemeyer H, Jaeckel E. T cell receptor repertoires within liver allografts are different to those in the peripheral blood. J.Hepatol. 2021;74(5):1167-1175

Meine TC, Dewald CLA, Becker LS, Mähringer-Kunz A, Massoumy B, Maschke SK, Kirstein MM, Werncke T, Wacker FK, Meyer BC, Hinrichs JB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: portal vein puncture guided by 3D/2D image registration of contrast-enhanced multi-detector computed tomography and fluoroscopy. Abdom Radiol.(NY) 2020;45(11):3934-3943

Memaran N, Küpper C, Borchert-Mörlins B, von Wick A, Bauer E, Jäckel E, Maasoumy B, Vondran FWR, Sugianto RI, von der Born J, Schmidt BMW, Melk A. Prospective assessment of subclinical cardiovascular damage and associated factors in liver transplant recipients. Transpl.Int. 2021;34(1):127-138

Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC, Brenner B, Meiler J, Ettrich TJ, Hofheinz RD, Al-Batran SE, Vogel A, Mueller L, Lutz MP, Lordick F, Alsina M, Borchert K, Greil R, Eisterer W, Schad A, Slotta-Huspenina J, Van Cutsem E, Lorenzen S. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann.Oncol. 2020;31(2):228-235

Niehaus CE, Strunz B, Cornillet M, Falk CS,

Schnieders A, Maasoumy B, Hardtke S, Manns MP, Rm Kraft A, Björkström NK, Cornberg M. MAIT cells are enriched and highly functional in ascites of patients with decompensated liver cirrhosis. Hepatology 2020;72(4):1378-1393

Nowak-Imialek M, Wunderlich S, Herrmann D, Breitschuh-Leibling S, Gohring G, Petersen B, Klein S, Baulain U, Lucas-Hahn A, Martin U, Niemann H. In Vitro and In Vivo Interspecies Chimera Assay Using Early Pig Embryos. Cell.Reprogram 2020;22(3):118-133

Odak I, Barros-Martins J, Bosnjak B, Stahl K, David S, Wiesner O, Busch M, Hoeper MM, Pink I, Welte T, Cornberg M, Stoll M, Goudeva L, Blasczyk R, Ganser A, Prinz I, Förster R, Koenecke C, Schultze-Florey CR. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. EBioMedicine 2020;57:102885

Odak I, Depkat-Jakob A, Beck M, Jarek M, Yu Y, Seidler U, David S, Ganser A, Förster R, Prinz I, Koenecke C. Donor-derived IL-17A and IL-17F deficiency triggers Th1 allo-responses and increases gut leakage during acute GVHD. PLoS One 2020;15(4):e0231222

Ostroumov D, Duong S, Wingerath J, Woller N, Manns MP, Timrott K, Kleine M, Ramackers W, Roessler S, Nahnsen S, Czemmel S, Dittrich-Breiholz O, Eggert T, Kühnel F, Wirth TC. Transcriptome profiling identifies TIGIT as a marker of T cell exhaustion in liver cancer. Hepatology 2021;73(4):1399-1418

Pallerla SR, Harms D, Johne R, Todt D, Steinmann E, Schemmerer M, Wenzel JJ, Hofmann J, Shih JWK, Wedemeyer H, Bock CT, Velavan TP. Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health. Pathogens 2020;9(10):856

Pallerla SR, Schembecker S, Meyer CG, Linh LTK, Johne R, Wedemeyer H, Bock CT, Kremsner PG, Velavan TP. Hepatitis E virus genome detection in commercial pork livers and pork meat products in Germany. J.Viral Hepat. 2021;28(1):196-204

Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, van Hoek B, Bouma G, van Nieuwkerk CMJ, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP, Papp M, Sipeki N, Stickel F, Efe C, Ozaslan E, Purnak T, Nevens F, Kessener DJN, Kahraman A, Wedemeyer H, Hartl J, Schramm C, Lohse AW, Heneghan MA, Drenth JPH. High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation. Liver Int. 2020;40(9):2164-2171

Pape UF, Kasper S, Meiler J, Sinn M, Vogel A, Müller L, Burkhard O, Caca K, Heeg S, Büchner-Steudel P, Rodriguez-Laval V, Kühl AA, Arsenic R, Jansen H, Treasure P, Utku N. Efficacy and Safety of CAP7.1 as Second-Line Treatment for Advanced Biliary Tract Cancers: Data from a Randomised Phase II Study. Cancers (Basel) 2020;12(11):e3149

Pfitzinger PL, Fangmann L, Wang K, Demir E, Gürlevik E, Fleischmann-Mundt B, Brooks J, D'Haese JG, Teller S, Hecker A, Jesinghaus M, Jäger C, Ren L, Istvanffy R, Kühnel F, Friess H, Ceyhan GO, Demir IE. Indirect cholinergic activation slows down pancreatic cancer growth and tumor-associated inflammation. J.Exp.Clin.Cancer Res. 2020;39(1):289

Potabattula R, Zacchini F, Ptak GE, Dittrich M, Müller T, El Hajj N, Hahn T, Drummer C, Behr R, Lucas-Hahn A, Niemann H, Schorsch M, Haaf T. Increasing methylation of sperm rDNA and other repetitive elements in the aging male mammalian germline. Aging Cell. 2020;19(8):e13181Praditya D, Friesland M, Gravemann U, Handke W, Todt D, Behrendt P, Müller TH, Steinmann E, Seltsam A. Hepatitis E virus is effectively inactivated in platelet concentrates by ultraviolet C light. Vox Sang. 2020;115(7):555-561

Qi C, Jiang Y, Yang IV, Forno E, Wang T, Vonk JM, Gehring U, Smit HA, Milanzi EB, Carpaij OA, Berg M, Hesse L, Brouwer S, Cardwell J, Vermeulen CJ, Acosta-Perez E, Canino G, Boutaoui N, van den Berge M, Teichmann SA, Nawijn MC, Chen W, Celedon JC, Xu CJ, Koppelman GH. Nasal DNA methylation profiling of asthma and rhinitis. J.Allergy Clin.Immunol. 2020;145(6):1655-1663

Qi C, Vonk JM, van der Plaat DA, Nieuwenhuis MAE, Dijk FN, BIOS Consortium, Aissi D, Siroux V, Boezen HM, Xu CJ, Koppelman GH. Epigenome-wide association study identifies DNA methylation markers for asthma remission in whole blood and nasal epithelium. Clin.Transl.Allergy 2020;10(1):60

Raijmakers RPH, Roerink ME, Jansen AFM, Keijmel SP, Gacesa R, Li Y, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG, Bleeker-Rovers CP, Xu CJ. Multi-omics examination of Q fever fatigue syndrome identifies similarities with chronic fatigue syndrome. J.Transl.Med. 2020;18(1):448

Rashidi-Alavijeh J, Ceylan AS, Wedemeyer H, Kleefisch M, Willuweit K, Lange CM. Standard coagulation tests are superior to thromboelastometry in predicting outcome of patients with liver cirrhosis. PLoS One 2020;15(7):e0236528

Rashidi-Alavijeh J, Crämer JC, Sauter HL, Willuweit K, Straub K, Wedemeyer H, Herzer K. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for cytomegalovirus infection after liver transplant. Transpl.Infect.Dis. 2020;

Rashidi-Alavijeh J, Straub K, Achterfeld A, Wedemeyer H, Willuweit K, Herzer K. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide in liver transplant recipients: a single center experience. Transpl.Infect.Dis. 2020;e13522

R Galle P, Dufour JF, Peck-Radosavljevic M, Trojan J, Vogel A. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. Future Oncol. 2021;17(10):1237-1251

Ringe KI, Bergquist A, Lenzen H, Kartalis N, Manns MP, Wacker F, Grigoriadis A. Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). Eur.J.Radiol. 2020;129:109101

Ringe KI, Vo Chieu VD, Wacker F, Lenzen H, Manns MP, Hundt C, Schmidt B, Winther HB. Fully automated detection of primary sclerosing cholangitis (PSC)-compatible bile duct changes based on 3D magnetic resonance cholangiopancreatography using machine learning. Eur.Radiol. 2021;31(4):2482-2489

Römermann D, Ansari N, Schultz-Moreira AR, Michael A, Marhenke S, Hardtke-Wolenski M, Longerich T, Manns MP, Wedemeyer H, Vogel A, Buitrago-Molina LE. Absence of Atg7 in the liver disturbed hepatic regeneration after liver injury. Liver Int. 2020;40(5):1225-1238

Röttger M, Hertel H, Kaukemüller L, Brodowski L, Flentje M, Hillemanns P, Klapdor R. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: status, level of knowledge, and counseling in outpatient setting. Arch.Gynecol.Obstet. 2020;302(4):1001-1007

Rueschenbaum S, Ciesek S, Queck A, Widera M, Schwarzkopf K, Brüne B, Welsch C, Wedemeyer H, Zeuzem S, Weigert A, Lange CM. Dysregulated Adaptive Immunity Is an Early Event in Liver Cirrhosis Preceding Acute-on-Chronic Liver Failure. Front.Immunol. 2021;11:534731

Sake HJ, Frenzel A, Lucas-Hahn A, Nowak-Imialek M, Hassel P, Hadeler KG, Hermann D, Becker R, Eylers H, Hein R, Baars W, Brinkmann A, Schwinzer R, Niemann H, Petersen B. Possible detrimental effects of beta-2-microglobulin knockout in pigs. Xenotransplantation 2019;26(6):e12525

Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W, Borowitzka F, Chang J, Dietrich CF, Dirks K, Donoval R, Drube K, Friedrich-Rust M, Gall C, Gittinger F, Gutermann M, Haenle MM, von Herbay A, Ho CH, Hochdoerffer R, Hoffmann T, Hüttig M, Janson C, Jung EM, Jung N, Karlas T, Klinger C, Kornmehl A, Kratzer W, Krug S, Kunze G, Leitlein J, Link A, Lottspeich C, Marano A, Mauch M, Moleda L, Neesse A, Petzold G, Potthoff A, Praktiknjo M, Rösner KD, Schanz S, Schultheiss M, Sivanathan V, Stock J, Thomsen T, Vogelpohl J, Vogt C, Wagner S, Wiegard C, Wiesinger I, Will U, Ziesch M, Zimmermann P, Strobel D. CEUS-Algorithmen fur den kontrastverstärkten Ultraschall (CEUS-LIRADS/ESCULAP) in der nichtinvasiven Diagnostik des hepatozellularen Karzinoms - eine prospektive, multizentrische DEGUM-Studie. Ultraschall Med. 2021;42(2):178-186

Schleidgen S, Dederer HG, Sgodda S, Cravcisin S, Lüneburg L, Cantz T, Heinemann T. Human germline editing in the era of CRISPR-Cas: risk and uncertainty, inter-generational responsibility, therapeutic legitimacy. BMC Med.Ethics 2020;21(1):87

Schmitt A, Günther R, Mauss S, Boeker KHW, Buggisch P, Hillenbrand H, John C, Klinker H, Pathil A, Simon KG, Serfert Y, Niederau C, Vermehren J, Wedemeyer H, Sarrazin C. Therapieversagen nach direkt antiviraler HCV-Therapie in Real-world: Haufigkeit, Patientencharakteristika und Rescue-Therapie - Daten aus dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R). Z.Gastroenterol. 2020;58(4):341-351

Schneider CV, Hamesch K, Gross A, Mandorfer M, Moeller LS, Pereira V, Pons M, Kuca P, Reichert MC, Benini F, Burbaum B, Voss J, Gutberlet M, Woditsch V, Lindhauer C, Fromme M, Kümpers J, Bewersdorf L, Schaefer B, Eslam M, Bals R, Janciauskiene S, Carvao J, Neureiter D, Zhou B, Wöran K, Bantel H, Geier A, Dirrichs T, Stickel F, Teumer A, Verbeek J, Nevens F, Govaere O, Krawczyk M, Roskams T, Haybaeck J, Lurje G, Chorostowska-Wynimko J, Genesca J, Reiberger T, Lammert F, Krag A, George J, Anstee QM, Trauner M, Datz C, Gaisa NT, Denk H, Trautwein C, Aigner E, Strnad P, European Alpha-1 Liver Study Group. Liver Phenotypes of Eu-

ropean Adults Heterozygous or Homozygous for Pi *Z Variant of AAT (Pi *MZ vs Pi *ZZ genotype) and Noncarriers. Gastroenterology 2020;159(2):534

Schönfeld L, Hinrichs JB, Marquardt S, Voigtländer T, Dewald C, Koppert W, Manns MP, Wacker F, Vogel A, Kirstein MM. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion is effective in patients with ocular melanoma and cholangiocarcinoma. J.Cancer Res.Clin.Oncol. 2020;146(11):3003-3012

Schuler M, Berardi R, Lim WT, de Jonge M, Bauer TM, Azaro A, Gottfried M, Han JY, Lee DH, Wollner M, Hong DS, Vogel A, Delmonte A, Akimov M, Ghebremariam S, Cui X, Nwana N, Giovannini M, Kim TM. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial. Ann.Oncol. 2020;31(6):789-797

Schultalbers M, Tergast TL, Simon N, Kabbani AR, Kimmann M, Höner Zu Siederdissen C, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B. Frequency, characteristics and impact of multiple consecutive nosocomial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. ueg Journal 2020;8(5):567-576

Schulte B, Wübbolding M, Marra F, Port K, Manns MP, Back D, Cornberg M, Stichtenoth DO, Höner Zu Siederdissen C, Maasoumy B. Frequency of Potential Drug-Drug Interactions in the Changing Field of HCV Therapy. Open Forum.Infect.Dis. 2020;7(2):ofaa040

Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Bassler K, Schlickeiser S, Zhang B, Krämer B, Krammer T, Brumhard S, Bonaguro L, De Domenico E, Wendisch D, Grasshoff M, Kapellos TS, Beckstette M, Pecht T, Saglam A, Dietrich O, Mei HE, Schulz AR, Conrad C, Kunkel D, Vafadarnejad E, Xu CJ, Horne A, Herbert M, Drews A, Thibeault C, Pfeiffer M, Hippenstiel S, Hocke A, Müller-Redetzky H, Heim KM, Machleidt F, Uhrig A, Bosquillon de Jarcy L, Jürgens L, Stegemann M, Glösenkamp CR, Volk HD, Goffinet C, Landthaler M, Wyler E, Georg P, Schneider M, Dang-Heine C, Neuwinger N, Kappert K, Tauber R, Corman V, Raabe J, Kaiser KM, Vinh MT, Rieke G, Meisel C, Ulas T, Becker M, Geffers R, Witzenrath M, Drosten C, Suttorp N, von Kalle C, Kurth F, Händler K, Schultze JL, Aschenbrenner AC, Li Y, Nattermann J, Sawitzki B, Saliba AE, Sander LE, Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI). Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. Cell 2020;182(6):1419

Schultz Moreira AR, Rüschenbaum S, Schefczyk S, Hendgen-Cotta U, Rassaf T, Broering R, Hardtke-Wolenski M, Buitrago-Molina LE. 9-PAHSA Prevents Mitochondrial Dysfunction and Increases the Viability of Steatotic Hepatocytes. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(21):

Schulz O, Wiesner O, Welte T, Bollmann BA, Suhling H, Hoeper MM, Busch M. Enoximone in status asthmaticus. ERJ Open Res. 2020;6(1):

Schuster F, Aldag P, Frenzel A, Hadeler KG, Lucas-Hahn A, Niemann H, Petersen B. CRISPR/Cas12a mediated knock-in of the Polled Celtic variant to produce a polled genotype in dairy cattle. Sci.Rep. 2020;10(1):13570

Schwertheim S, Kälsch J, Jastrow H, Schaefer CM, Theurer S, Ting S, Canbay A, Wedemeyer H, Schmid KW, Baba HA. Characterization of two types of intranuclear hepatocellular inclusions in NAFLD. Sci.Rep. 2020;10(1):16533

Schwertheim S, Westerwick D, Jastrow H, Theurer S, Schaefer CM, Kälsch J, Mollmann D, Schlattjan M, Wedemeyer H, Schmid KW, Baba HA. Intranuclear inclusions in hepatocellular carcinoma contain autophagy-associated proteins and correlate with prolonged survival. J.Pathol.Clin.Res. 2019;5(3):164-176

Sekyere SO, Port K, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Inflammatory patterns in plasma associate with hepatocellular carcinoma development in cured hepatitis C cirrhotic patients. ueg Journal 2020;

Shi X, Liu TT, Yu XN, Balakrishnan A, Zhu HR, Guo HY, Zhang GC, Bilegsaikhan E, Sun JL, Song GQ, Weng SQ, Dong L, Ott M, Zhu JM, Shen XZ. microRNA-93-5p promotes hepatocellular carcinoma progression via a microRNA-93-5p/MAP3K2/c-Jun positive feedback circuit. Oncogene 2020;39(35):5768-5781

Smart I, Goecke T, Ramm R, Petersen B, Lenz D, Haverich A, Niemann H, Hilfiker A. Dot blots of solubilized extracellular matrix allow quantification of human antibodies bound to epitopes present in decellularized porcine pulmonary heart valves. Xenotransplantation 2021;28(1):e12646

Sonneveld MJ, Park JY, Kaewdech A, Seto WK, Tanaka Y, Carey I, Papatheodoridi M, van Bömmel F, Berg T, Zoulim F, Ahn SH, Dalekos GN, Erler NS, Höner Zu Siederdissen C, Wedemeyer H, Cornberg

M, Yuen MF, Agarwal K, Boonstra A, Buti M, Piratvisuth T, Papatheodoridis G, Maasoumy B, CREATE study group. Prediction of Sustained Response After Nucleo(s)tide Analogue Cessation using Hbsag and Hbcrag Levels - a Multicenter Study (Create). Clin.Gastroenterol.Hepatol. 2020;

Sperle I, Steffen G, Leendertz SA, Sarma N, Beermann S, Thamm R, Simeonova Y, Cornberg M, Wedemeyer H, Bremer V, Zimmermann R, Dudareva S. Prevalence of Hepatitis B, C, and D in Germany: Results From a Scoping Review. Front.Public.Health. 2020;8:424

Stahl K, Bikker R, Seeliger B, Schmidt JJ, Schenk H, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, Hoeper MM, Brand K, David S. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock. J.Intensive Care Med. 2020;

Stahl K, Busch M, Fuge J, Schneider A, Manns MP, Seeliger B, Schmidt JJ, Wiesner O, Schmidt BMW, Taubert R, Vondran FWR, Hoeper MM, David S. Therapeutic plasma exchange in acute on chronic liver failure. J.Clin.Apher. 2020;35(4):316-327

Stahl K, Schmidt BMW, Hoeper MM, Skripuletz T, Möhn N, Beutel G, Eder M, Welte T, Ganser A, Falk CS, Koenecke C, David S. Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. J.Crit.Care 2020;57:124-129

Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, Hoeper MM, Budde U, Bode C, David S. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. Crit.Care 2020;24(1):71

Stockhoff L, Schultalbers M, Tergast TL, Hinrichs JB, Gerbel S, Meine TC, Manns MP, Simon N, Cornberg M, Meyer BC, Maasoumy B. Safety and feasibility of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in elderly patients with liver cirrhosis and refractory ascites. PLoS One 2020;15(6):e0235199

Störmann S, Schopohl J, Bullmann C, Terkamp C, Christ-Crain M, Finke R, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I, Luger A, Stalla G, Houchard A, Helbig D, Petersenn S. Multicenter, Observational Study of Lanreotide Autogel for the Treatment of Patients with Acromegaly in Routine Clinical Practice in Germany, Austria and Switzerland. Exp. Clin.Endocrinol.Diabetes 2021;129(3):224-233

Straub K, Husen P, Baba HA, Trippler M, Wedemeyer H, Herzer K. Promyelocytic leukemia protein deficiency leads to spontaneous formation of liver tumors in hepatitis C virus transgenic mice. Cancer.Med. 2019;8(8):3793-3802

Tan Q, di Stefano G, Tan X, Renjie X, Römermann D, Talbot SR, Seidler UE. Inhibition of Na + /H + exchanger isoform 3 improves gut fluidity and alkalinity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient and F508del mutant mice. Br.J.Pharmacol. 2021;178(5):1018-1036

Thodou V, Bremer B, Anastasiou OE, Cornberg M, Maasoumy B, Wedemeyer H. Performance of Roche qualitative HEV assay on the cobas 6800 platform for quantitative measurement of HEV RNA. J.Clin.Virol. 2020;129:104525

Todt D, Friesland M, Moeller N, Praditya D, Kinast V, Brüggemann Y, Knegendorf L, Burkard T, Steinmann J, Burm R, Verhoye L, Wahid A, Meister TL, Engelmann M, Pfankuche VM, Puff C, Vondran FWR, Baumgärtner W, Meuleman P, Behrendt P, Steinmann E. Robust hepatitis E virus infection and transcriptional response in human hepatocytes. Proc. Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(3):1731-1741

Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jansen C, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Banares R, Jarcuska P, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Shawcross DL, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Danielsen KV, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Sole C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Kani HT, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia-Lopez E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Praktiknjo M, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Bernal W, Aguilar F, Claria J, Ponzo P, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Gerbes A, Vargas V, Alessandria C, Bernardi M, Gines P, Moreau R, Angeli P, Jalan R, Arroyo V, PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF CONSORTIUM. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. J.Hepatol. 2021;74(5):1097-1108

Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Banares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich

A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Sole C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Ozdogan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Claria J, Ponzo P, Jansen C, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Gines P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V, PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. J.Hepatol. 2020;73(4):842-854

Trivedi PJ, Muir AJ, Levy C, Bowlus CL, Manns M, Lu X, Crans G, Chung C, Subramanian GM, Myers RP, Goodman Z, Chalasani N, Vierling JM, Guha IN, Hirschfield GM. Inter- and Intra-individual Variation, and Limited Prognostic Utility, of Serum Alkaline Phosphatase in a Trial of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. Clinical gastroenterology and hepatology 2021;19(6):1248-1257

Vehmeijer FOL, Küpers LK, Sharp GC, Salas LA, Lent S, Jima DD, Tindula G, Reese S, Qi C, Gruzieva O, Page C, Rezwan FI, Melton PE, Nohr E, Escaramis G, Rzehak P, Heiskala A, Gong T, Tuominen ST, Gao L, Ross JP, Starling AP, Holloway JW, Yousefi P, Aasvang GM, Beilin LJ, Bergström A, Binder E, Chatzi L, Corpeleijn E, Czamara D, Eskenazi B, Ewart S, Ferre N, Grote V, Gruszfeld D, Haberg SE, Hoyo C, Huen K, Karlsson R, Kull I, Langhendries JP, Lepeule J, Magnus MC, Maguire RL, Molloy PL, Monnereau C, Mori TA, Oken E, Räikkönen K, Rifas-Shiman S, Ruiz-Arenas C, Sebert S, Ullemar V, Verduci E, Vonk JM, Xu CJ, Yang IV, Zhang H, Zhang W, Karmaus W, Dabelea D, Muhlhausler BS, Breton CV, Lahti J, Almqvist C, Jarvelin MR, Koletzko B, Vrijheid M, Sorensen TIA, Huang RC, Arshad SH, Nystad W, Melen E, Koppelman GH, London SJ, Holland N, Bustamante M, Murphy SK, Hivert MF, Baccarelli A, Relton CL, Snieder H, Jaddoe VWV, Felix JF. DNA methylation and body mass index from birth to adolescence: meta-analyses of epigenome-wide association studies. Genome Med. 2020;12(1):105

Vermehren J, Serfert Y, Cornberg M, Stoehr A, Klinker H, Simon KG, Teuber G, Deterding K, Schulze Zur Wiesch J, Jung MC, Manns MP, Zeuzem S, Wedemeyer H, Sarrazin C. Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir für Patienten mit chronischer Hepatitis C und Versagen auf eine direkt antivirale Therapie: Ergebnisse aus dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R). Z.Gastroenterol. 2020;58(9):841-846

Vermeulen CJ, Xu CJ, Vonk JM, Ten Hacken NHT, Timens W, Heijink IH, Nawijn MC, Boekhoudt J, van Oosterhout AJ, Affleck K, Weckmann M, Koppelman GH, van den Berge M. Differential DNA methylation in bronchial biopsies between persistent asthma and asthma in remission. Eur.Respir.J. 2020;55(2):1901280

Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Landis CS, Kwo P, Hassan M, Manns MP, Vainorius M, Akushevich L, Nelson DR, Fried MMW, Reddy KR. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. J.Hepatol. 2020;73(3):540-548

Vogel A. Targeting FGFR2 in advanced cholangiocarcinoma: an interview with Arndt Vogel. Future Oncol. 2020;16(30):2373-2374

Voigtländer T, Metzger J, Husi H, Kirstein MM, Pejchinovski M, Latosinska A, Frantzi M, Mullen W, Book T, Mischak H, Manns MP. Bile and urine peptide marker profiles: access keys to molecular pathways and biological processes in cholangiocarcinoma. J.Biomed.Sci. 2020;27(1):13

Wandrer F, Frangez Z, Liebig S, John K, Vondran F, Wedemeyer H, Veltmann C, Pfeffer TJ, Shibolet O, Schulze-Osthoff K, Simon HU, Bantel H. Autophagy alleviates amiodarone-induced hepatotoxicity. Arch.Toxicol. 2020;94(10):3527-3539

Wandrer F, Liebig S, Marhenke S, Vogel A, John K, Manns MP, Teufel A, Itzel T, Longerich T, Maier O, Fischer R, Kontermann RE, Pfizenmaier K, Schulze-Osthoff K, Bantel H. TNF-Receptor-1 inhibition reduces liver steatosis, hepatocellular injury and fibrosis in NAFLD mice. Cell.Death Dis. 2020;11(3):212

Wedemeyer H, Khera T, Strunz B, Björkström NK. Reversal of Immunity After Clearance of Chronic HCV Infection-All Reset?. Front.Immunol. 2020;11:

Weismüller TJ, Zhou T, Kalthoff S, Lenzen H, Manns MP, Strassburg CP. Genetic variants of UDP-glucuronosyltransferase 1A genes are associated with disease presentation and outcome in primary sclerosing cholangitis. Liver Int. 2020;40(7):1645-1654

Welland S, Janssen C, Ringe KI, Höglinger G, Manns MP, Mederacke I. Massivste epigastrische Schmerzen bei einem 59-jährigen Patienten. Internist (Berl) 2021;62(2):207-211

Willuweit K, Frey A, Bieniek L, Heinold A, Büchter M, Horn PA, Wedemeyer H, Herzer K. HLA class II donor specific antibodies are associated with graft cirrhosis after liver transplant independent of the mean fluorescence intensity level. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):288

Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yalcin K, Tabak F, Gürel S, Cakaloglu Y, Akarca US, Lammert F, Häussinger D, Müller T, Wöbse M, Manns MP, Idilman R, Cornberg M, Wedemeyer H, Yurdaydin C. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. J.Viral Hepat. 2020;27(12):1359-1368

Xu J, Zeug A, Riederer B, Yeruva S, Griesbeck O, Daniel H, Tuo B, Ponimaskin E, Dong H, Seidler U. Calcium-sensing receptor regulates intestinal dipeptide absorption via Ca(2+) signaling and IKCa activation. Physiol.Rep. 2020;8(1):

Yan Q, Forno E, Herrera-Luis E, Pino-Yanes M, Qi C, Rios R, Han YY, Kim S, Oh S, Acosta-Perez E, Zhang R, Hu D, Eng C, Huntsman S, Avila L, Boutaoui N, Cloutier MM, Soto-Quiros ME, Xu CJ, Weiss ST, Lasky-Su J, Kiedrowski MR, Figueiredo C, Bomberger J, Barreto ML, Canino G, Chen W, Koppelman GH, Burchard EG, Celedon JC. A genome-wide association study of severe asthma exacerbations in Latino children and adolescents. Eur.Respir.J. 2021;57(4):2002693

Yen CJ, Kudo M, Lim HY, Hsu CH, Vogel A, Brandi G, Cheng R, Nitu IS, Abada P, Hsu Y, Zhu AX, Kang YK. Efficacy and Safety of Ramucirumab in Asian and Non-Asian Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma and Elevated Alpha-Fetoprotein: Pooled Individual Data Analysis of Two Randomized Studies. Liver Cancer. 2020;9(4):440-454

Yoshida K, Desbiolles A, Feldman SF, Ahn SH, Alidjinou EK, Atsukawa M, Bocket L, Brunetto MR, Buti M, Carey I, Caviglia GP, Chen EQ, Cornberg M, Enomoto M, Honda M, Zu Siederdissen CH, Ishigami M, Janssen HLA, Maasoumy B, Matsui T, Matsumoto A, Nishiguchi S, Riveiro-Barciela M, Takaki A, Tangkijvanich P, Toyoda H, van Campenhout MJH, Wang B, Wei L, Yang HI, Yano Y, Yatsuhashi H, Yuen MF, Tanaka E, Lemoine M, Tanaka Y, Shimakawa Y. Hepatitis B Core-Related Antigen to Indicate High Viral Load: Systematic Review and Meta-Analysis of 10,397 Individual Participants. Clin.Gastroenterol.Hepatol. 2021;19(1):46-60.e8

Zhang Z, Trippler M, Real CI, Werner M, Luo X, Schefczyk S, Kemper T, Anastasiou OE, Ladiges Y, Treckmann J, Paul A, Baba HA, Allweiss L, Dandri M, Gerken G, Wedemeyer H, Schlaak JF, Lu M, Broering R. Hepatitis B Virus Particles Activate Toll-Like Receptor 2 Signaling Initially Upon Infection of Primary Human Hepatocytes. Hepatology 2020;72(3):829-844

Zimmermann R, Külper-Schiek W, Steffen G, Gillesberg Lassen S, Bremer V, Dudareva S, die Hepatitis-Monitoring-Arbeitsgruppe. Wie lässt sich die Eliminierung von Hepatitis B, C und D in Deutschland messen? Ergebnisse eines interdisziplinären Arbeitstreffens. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2021;64(1):77-90

Übersichtsarbeiten

Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Jalan R, Moreau R, Cornberg M, Berg T. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. JHEP Rep. 2020;2(5):100169

Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. JHEP Rep. 2020;2(3):100113

Busch M, Maasoumy B, Simon S, Stahl K. Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF). Klinikarzt 2020;49(5):209-215

Busch M, Wedemeyer HH. Akutes Leberversagen - die Bedeutung einer schnellen Diagnostik und frühen Therapieeinleitung. Internist (Berl) 2020;61(11):1151-1162

Busch M, Wiesner O, David S. Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. Gastroenterologe 2020;15(6):477-486

Cao L, Yuan Z, Liu M, Stock C. (Patho-) Physiology of Na(+)/H(+) Exchangers (NHEs) in the Digestive System. Front.Physiol. 2020;10:1566

de Knegt RJ, Potthoff A, Wirth T. Management benigner Lebertumoren. Internist (Berl) 2020;61(2):140-146

Ehrenreich H, Weissenborn K, Begemann M, Busch M, Vieta E, Miskowiak KW. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. Mol.Med. 2020;26(1):58

Engel B, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP. The future of autoimmune liver diseases - Understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality. Liver Int. 2020;40(Suppl.1):149-153

Healy K, Pasetto A, Sobkowiak MJ, Soon CF, Cornberg M, Aleman S, Sällberg Chen M. Chronic Viral Liver Diseases: Approaching the Liver Using T Cell Receptor-Mediated Gene Technologies. Cells 2020;9(6):1471

Höner Zu Siederdissen C, Potthoff A. Sonographische Diagnostik bei Lebertumoren. Internist (Berl) 2020;61(2):115-122

Kirstein MM, Wirth TC. Multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Internist (Berl) 2020;61(2):164-169

Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, Manns MP, Vesterhus M, European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER) and of the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Second-line and Third-line therapy for Autoimmune Hepatitis A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. J.Hepatol. 2020;73(6):1496-1506

Marin JJG, Prete MG, Lamarca A, Tavolari S, Landa-Magdalena A, Brandi G, Segatto O, Vogel A, Macias RIR, Rodrigues PM, Casta A, Mertens J, Rodrigues CMP, Fernandez-Barrena MG, Da Silva Ruivo A, Marzioni M, Mentrasti G, Acedo P, Munoz-Garrido P, Cardinale V, Banales JM, Valle JW, Bridgewater J, Braconi C, working group 6 of the COST-action 18122 (Euro-Cholangio-NET) as part of the European Network for the study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Current and novel therapeutic opportunities for systemic therapy in biliary cancer. Br.J.Cancer 2020;123(7):1047-1059

Markovic J, Sharma AD, Balakrishnan A. MicroRNA-221: A Fine Tuner and Potential Biomarker of Chronic Liver Injury. Cells 2020;9(8):

Peter M, Kühnel F. Oncolytic Adenovirus in Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel) 2020;12(11):

Saborowski A, Lehmann U, Vogel A. FGFR inhibitors in cholangiocarcinoma: what's now and what's next?. Ther.Adv.Med.Oncol. 2020;12:

Saborowski A, Vogel A. Immunonkologie : Kein Bedarf mehr für interventionelle Radiologie?. Radiologe 2020;60(8):687-692

Seeliger B, Stahl K, David S. Extrakorporale Blutreinigungsverfahren in der Sepsis - Update. Internist (Berl) 2020;61(10):1010-1016

Soudah B, Oberndörfer M, Raap M, Potthoff A. Metastasen in der Leber. Cyto-Info 2020;(3)79-85

Stahl K, Seeliger B, David S, Schmidt J. Was ist gesichert in der Therapie der Sepsis?. Internist (Berl) 2020;61(12):1238-1248

Stock C. How Dysregulated Ion Channels and Transporters Take a Hand in Esophageal, Liver, and Colorectal Cancer. Rev. Physiol.Biochem.Pharmacol. 2020;

Stripecke R, Münz C, Schuringa JJ, Bissig KD, Soper B, Meeham T, Yao LC, Di Santo JP, Brehm M, Rodriguez E, Wege AK, Bonnet D, Guionaud S, Howard KE, Kitchen S, Klein F, Saeb-Parsy K, Sam J, Sharma AD, Trumpp A, Trusolino L, Bult C, Shultz L. Innovations, challenges, and minimal information for standardization of humanized mice. EMBO Mol.Med. 2020;12(7):e8662

Vierling JM, Kerkar N, Czaja AJ, Mack CL, Adams D, Assis D, Manns M, Mayo M, Nayfeh T, Majzoub AMM, Alzuabi MA, Ding J, Haffar S, Murad MH, Alsawas M. Immunosuppressive Treatment Regimens in Autoimmune Hepatitis: Systematic Reviews and Meta-Analyses Supporting AASLD Guidelines. Hepatology 2020;72(2):753-769

Vogel A, Bathon M, Saborowski A. Immunotherapies in clinical development for biliary tract cancer. Expert Opin.Investig.Drugs 2021;30(4):351-363

Walcher L, Kistenmacher AK, Suo H, Kitte R, Dluczek S, Strauss A, Blaudszun AR, Yevsa T, Fricke S, Kossatz-Boehlert U. Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. Front.Immunol. 2020;11:

Wiesner O, Busch M, David S. Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. Internist (Berl) 2020;61(8):804-812

Buchbeiträge, Monografien

Niemann H, Lucas-Hahn A, Petersen B. The methodologies and application potential of genetically modified farm animals. In: Grodzinski Bernard[Hrsg.]: Comprehensive biotechnology ; Vol. 4. Amsterdam: Pergamon, an imprint of Elsevier , 2019. S. 466-480

Potthoff A, Soudah B, Gebel M. Kontrollierte Feinnadelpunktion in der Tumordiagnostik. In: Schmoll Hans-Joachim[Hrsg.]: Kompendium Internistische Onkologie : Standards in Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer , 2020. S. 1-6

Abstracts

2020 wurden 7 Abstracts publiziert.

Promotionen

Al-Ayoubi J (Dr. med.): Untersuchung virus-spezifischer T-Zellantworten gegen das gesamte Genom des Hepatitis E Virus.

Beer BN (Dr. med.): Etablierung und Anwendungsmöglichkeiten humaner sowie muriner hepatischer Organoidzellkulturen in regenerativer Medizin und Krankheitsmodellierung.

Berg KA (Dr. rer. nat.): Functional characterization of the murine Serpina1-variant DOM-7 and development of highly efficient ecotropic viral vector systems for cell line development and protein production.

Bufe S (Dr. rer. nat.): Checkpoint Inhibitoren zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms.

Fischer M (Dr. med.): Risikoeinschätzung von biliären Tumoren : Entwicklung und Validierung eines prognostischen Modells = Risk estimation for biliary tract cancer : development and validation of a prognostic score.

Hensel IV (Dr. rer. nat. M.Sc.): Establishment of murine organoids with defined states of differentiation as a model for colonic ion transport.

Klein AL (Dr. med.): Einfluss von IL-16 und IFN-a auf die Interaktion von CD4+ T-Zellen und NK-Zellen im Kontext der akuten Hepatitis C Erkrankung.

Krooss S (Dr. rer. nat. M.Sc.): Gene therapeutic approaches and characterization of pathogenic mutations in liver-associated genes.

Lipinski MJ (Dr. med.): Häufigkeit und klinische Bedeutung spontaner portosystemischer Shunts bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und portaler Hypertension.

Stöckmann N (Dr. med.): Neuer diagnostischer Algorithmus zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei NAFLD.

Tenspolde M (Dr. rer. nat.): Chimäre Antigenrezeptor modifizierte regulatorische T-Zellen als mögliche therapeutische Intervention bei der soliden Organtransplantation.

Tergast TL (Dr. med.): Einflussfaktoren auf den klinischen Verlauf von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Aszites.

Wang MC (Dr. med.): Evaluierung der transjugulären Diagnostik einschließlich Messung epato-zentralvenöser Biomarkergradienten bei Patienten mit akutem Leberversagen.

Wolff K (Dr. rer. nat.): Establishing murine models of biliary and pancreatic cancer for the rapid functional annotation of cancer genes.

Yang T (PhD Medicine M.Sc.): Therapeutic applications of transcription factor mediated (re-)programming in chronic liver diseases.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Cantz, Tobias (Prof. Dr.): REBIRTH, Deutschland, Stellvertretende/r Vorsitzende/r

Cornberg, Markus (Prof. Dr.): Vorstand im Hep-Net e.V.; Programmkoordination des jährlichen HepNet Symposiums; Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung; Mitglied im Stifterrat der Deutschen Leberstiftung; Koordinator der S3-Leitlinienerstellung „Prophylaxe, Diagnose und Therapie der Hepatitis B-Virus Infektion"; Mitglied im Management Board des Deutschen Hepatitis C Registers der Leberstiftungs-GmbH; Mitglied im Editorial Board GUT; Mitglied im Koordinierungsgremium des Bundesministeriums für Gesundheit BIS 2030 – Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen; Mitglied im Scientific Committee und Governing Board der Europäischen Lebergesellschaft (European Association for the Study of the Liver, EASL); Koordinator des strukturierten Promotionsprogramms KlinStrucMed der MHH, gefördert von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung; Associate Editor Journal of Hepatology

Maasoumy, Benjamin (PD Dr.): Liver International, Vereinigte Staaten von Amerika, Co-Editor

Niemann, Heiner (Prof. Dr.): Associate Editor Human Reproduction, Grossbritannien und Nordirland; Senior Academic Editor Scientific Reports (Nature), Grossbritannien und Nordirland

Noyan, Fatih (Dr.): Beirat Zentrales Tierlabor, Deutschland

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.): Beirats Gesellschaft für Virologie, Deutschland, Beirat; Cluster of Excellence RESIST, Deutschland, Vorstandsmitglied; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Gutachter/in; Deutsche Forschungsgemeinschaft - Fachkollegium 204 Virologie, Deutschland, Mitglied; DZIF-Beirats, Deutschland, Mitglied; DZIF-Standortes Hannover/Braunschweig, Deutschland; European Research Council, Belgien, Gutachter/in; Gastroenterology - Journal, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Gesellschaft für Virologie Achieve Nachwuchsakademie, Deutschland; Helmholtz Association Think Tank, Deutschland, Mitglied; Hepatology - Journal, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Journal of Hepatology, Belgien, Editorial Board – Mitglied; Journal of Virology, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Journal of Virology, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Nature - Journal, Europäische Union, Gutachter/in; PLOS Pathogens, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; TWINCORE, Deutschland; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB - MHH, Deutschland, Vorstandsmitglied

Saborowski, Anna (Dr.): EASL, Europäische Union, Mitglied; SFB/TRR209, Deutschland, Mitglied

Sharma, Amar Deep (PD Dr.): International Society for Stem Cell Research 2020, 2021, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Shanghai Institute of Liver Diseases, China, Beirat

Taubert, Richard (PD Dr.): Frontiers Immunology Review Editor, Schweiz

Vogel, Arndt (Prof. Dr.): ESMO Guidelines Steering Committee, Schweiz, Mitglied; ESMO Guidelines Steering Committee, Schweiz, Mitglied; ESMO Membership Committee, Schweiz, Mitglied; ESMO Membership Committee, Schweiz, Mitglied

Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.): Deutsche Leberstiftung GmbH, Deutschland, Leitung; Gastroenterology, Vereinigte Staaten von Amerika, Co-Editor; Hepatitis Delta International Network (HDIN), Deutschland, Koordinator des Hepatitis Delta International Network (HDIN); Wissenschaftliche Koordination des Kompetenznetz Hepatitis für Virushepatitiden (Hep-Net) und der Deutschen Leberstiftung; Kompetenznetz Hepatitis (HepNet), Deutschland, Wissenschaftliche Koordination des Kompetenznetz Hepatitis für Virushepatitiden (Hep-Net) und der Deutschen Leberstiftung

Wirth, Thomas (PD Dr.): United European Gastroenterology (UEG), Österreich

Yevsa, Tetyana (Dr.): Deutsch-Ukrainische Akademische Gesellschaft e.V. (DUAG), Deutschland, Gründungsmitglied; Forschungskommission der MHH, Deutschland, Mitglied; Task Force Nationales Forschungsnetzwerk der Universitätsmedizin zu COVID-19 (NUM) der MHH, Deutschland, Leitung

Patente

Yevsa, Tetyana (Dr.): Personalized immunotherapy for treatment of cancer

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser
Tel.: 0511-532 3020 • E-Mail: Ganser.Arnold@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/haematologie

Forschungsprofil

Schwerpunkte der translationalen und klinischen Forschung der Klinik liegen in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Zelltherapieforschung), Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte den folgenden Ausführungen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Kombinationstherapien zur optimierten Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) des Erwachsenen

Venetoclax und Dexamethason wirken synergistisch mit Inotuzumab-Ozogamicin induzierter DNA-Schadensignalkaskade in B-Linien ALL

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) des Erwachsenen ist eine Erkrankung mit hohen Rezidiv- und Mortalitätsraten. Insbesondere refraktäre/rezidivierte (r/r) Patienten haben eine sehr schlechte Prognose, und lediglich die allogene Stammzelltransplantation (SCT) hat etabliertes kuratives Potential.

Wir haben bereits Methoden entwickelt, um das mitochondriale Potential viabler Tumorzellen zu messen (Scherr, Leukemia 2019). BH3-Mimetika wie z.B. Venetoclax (VEN) setzen Apoptose induzierende Faktoren (wie BIM) aus der Bindung an z.B. BCL2 frei, die zur Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran (MOMP) führen (Abb.1). Sie sind effektiv in der BCR-ABL+ ALL und wirken synergistisch in Kombination mit Dexamethason (DEX) und Dasatinib. Dadurch wird Apoptoseinduktion ohne DNA-Schädigung durch konventionelle Chemotherapeutika optimiert.

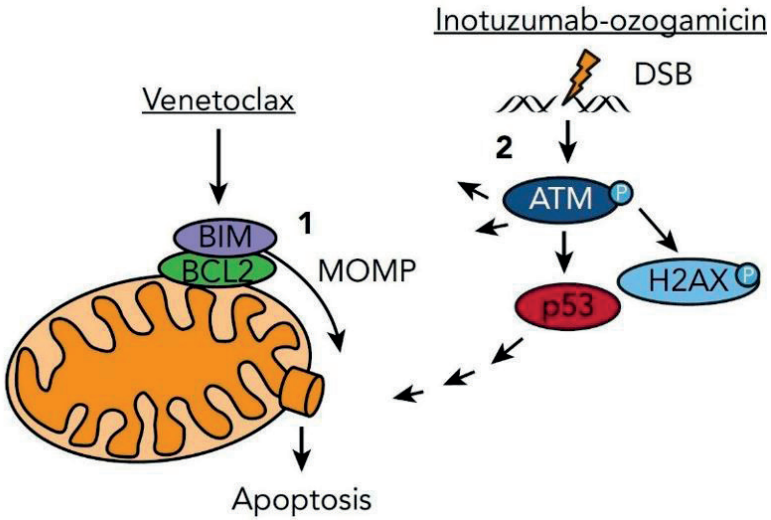


Abb. 1: Venetoclax wirkt als direkter Induktor der mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP) während Inotuzumab-Ozogamicin effektiv DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) induziert.

Inotuzumab-Ozogamicin (INO) ist ein für rezidivierte ALL zugelassenes anti-CD22

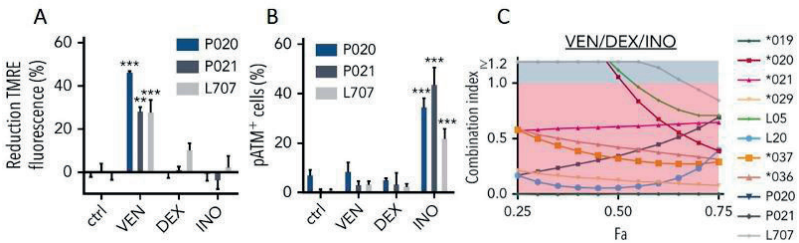


Abb. 2: (A) Reduktion der TMRE-Fluoreszenz nach dreistündiger Behandlung. (B) pATM-Induktion nach sechsstündiger Behandlung mit VEN, DEX oder INO. (C) Bestimmung des kombinatorischen Indexes (CI) von VEN/DEX/INO in primären ALL-Blasten oder PDX-Zellen in Kokultur mit mesenchymalen Stammzellen. Ein CI<1 beschreibt eine synergistische Wirksamkeit. **p≤0,01, ***p≤0,001.

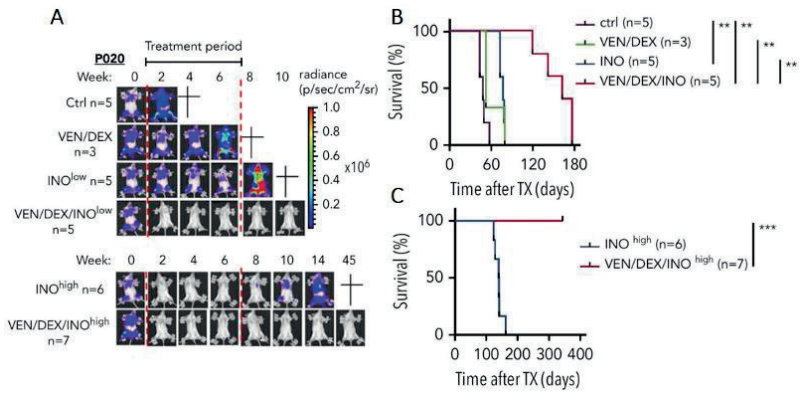


Abb. 3: 1x10E6 P020-Zellen wurden i.v. in NSG-Mäuse transplantiert. Nach bestätigtem Anwachsen der Leukämie mittels Biolumineszenz-Imaging wurden die Tiere für sechs Wochen mit 20mg/kg VEN+ 1mg/kg DEX und/oder 10µg/kg (low) bzw. 100µg/kg (high) Inotuzumab-Ozogamicin behandelt. (A) Die Leukämielast wurde mittels BLI überwacht und (B, C) das Überleben der Tiere als Kaplan-Meier Kurve analysiert (C incl. P021 Modell). **p≤0,01, ***p≤0,001.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das effektiv DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) induziert. Monotherapie mit INO induziert zwar hoch-effektiv komplette Remissionen (CR), aber keine Heilung (Kantarjian NEJM 2016). Wir haben daher untersucht, ob eine Kombination aus direkt am Mitochondrium wirksamen Apoptose-Induktoren mit INO induzierter DNA-Schädigung therapeutisch genutzt werden kann (Abb.1).

In Patient-Derived Xenograft (PDX) Zellen (P020, P021, L707) zeigt nur VEN, nicht aber INO und DEX eine signifikante MOMP-Induktion (Abb.2A). Die DNA-Schadensignalkaskade mit Induktion von pATM und γH2AX wird durch INO, nicht aber VEN und DEX induziert (Abb.2B). Dabei sensibilisiert eine Vorbehandlung mit DEX bzw. INO für VEN-vermittelte MOMP-Induktion. In primären ALL Zellen war INO in 10/11 (IC50<10nM), VEN in 7/11 (IC50 <1µM) und DEX in 4/11 Proben (IC50 <1µM) wirksam mit Synergismus von VEN/DEX/INO in allen Proben (Abb.2C).

Die VEN/DEX/INO-Therapie wurde anschließend in vivo in NSG-Mäusen getestet. Die 6-wöchige Behandlung erfolgte nach mittels Biolumineszenz-Imaging (BLI) bestätigtem Anwachsen der Leukämien. Reduktion der BLI bis zur Negativität wurde als CR definiert (Abb.3). Alle drei PDX-Modelle waren unter VEN/DEX-Gabe progredient ohne signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle. In P020- und P021-Mäusen, nicht aber im L707-Modell zeigte sich ein Rückgang der Leukämielast mit signifikantem Überlebensvorteil. Erhöhung auf klinisch äquivalente INO-Dosen induzierte in P020 und P021-Tieren CR mit signifikantem Überlebensvorteil, wobei aber alle Tiere, ähnlich der klinischen Situation, rezidivierten. ALL Zellen exprimieren im Rezidiv weiterhin CD22 und zeigen MOMP-Induktion (durch VEN) und Induktion von pATM (durch INO). Im Gegensatz zu VEN/DEX und INO führte die Dreifach-Kombination aus VEN/DEX/INOhigh in allen Tieren aller drei Modelle schnell zu langanhaltender CR mit substantiellem und signifikantem Überlebensvorteil, zum Teil mit Leukämie-freiem Langzeitüberleben von >370 Tagen (bzw.>220 Tagen).

Das hier untersuchte Therapiekonzept zeigt, dass molekulares Verständnis der Apoptose-Induktion in ALL-Zellen in rational begründete hoch-effektive Kombinationstherapien umgesetzt werden kann. Die präklinischen Daten können als Grundlage für klinische Studien dienen, um Pharmakotherapie in kurativer Intention oder „Brückentherapie" für eine allogene SCT klinisch zu evaluieren.

Kirchhoff et al.: Venetoclax and dexamethasone synergize with Inotuzumab-ozogamicin induced DNA damage signaling in B-lineage ALL. Blood. 2021;137(19):2657–2661

» Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr.); Eder, Matthias (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A confirmatory multicenter single arm study to confirm the efficacy safety and tolerability of the bite antibody blinatumomab ...

» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Micromet AG

A lentiviral vector tool-box to facilitate HLA matching and optimization of adaptive human immune responses in humanized mice

» Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Förderung: The Jackson Laboratory

A multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled, phase III study of idasanutlin, a MDM2 antagonist, with cytarabine plus placebo in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia WO29519

» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

A multicenter, open-label, randomized, phase III trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus or pembrolizumab versus sunitinib alone in first-line treatment of subjects with advanced renal cell carcinoma /CLEAR

» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Quintiles GmbH

A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial comparing LOXO-292 to physicians choice of Cabozantinib or Vandetanib in patients with progressive, advanced, Kinase Inhibitor naive, RET-mutant medullary thyroid cancer (LIBRETTO-531)

» Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.)

A multinational, open-label, dose escalation trial, evaluating safety and pharmacokinetics of intravenous doses of NNc

» Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.)

A national, prospective, non-interventional study (NIS) of nivolumab (BMS-936558) in patients with advanced RCC after prior therapy

» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Winicker Norimed GmbH

A one-year, open-label, single-arm, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of oral ICL673 in patients three to six

» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A phase 1b (open-label) study evaluating gemcitabine and docetaxel with or without olaratumab in the treatment of advanced tissue sarcoma

» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Eli Lilly and Company Limited

A phase I multicenter open-label study of BGB324 as a single agent and in combination with cytarabine in patients with acute AML
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: BerGenBio

A phase Ib dose-finding study of BYL719 plus everolimus and BYL719 plus everolimus plus exemestane in patients with advanced solid tumors, with dose-expansion cohorts in renal cell cancer (RCC), pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs), and advanced
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A phase II, multicentre, open-label study of Cabozantinib as 2nd line treatment in subjects with unresectable, locally advanced or metastatic renal cell carcinoma with a clear-cell component who progressed after 1st line treatment with Checkpoint Inhibitor
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

A phase II, randomized, open label, multi-center, global study of MEDI4736 monotherapy, Tremelimumab monotherapy, and MEDI4736 in combination with Tremelimumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

A phase III, multicenter, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leucemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. 2016-002461-66
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) as adjuvant therapy in patients with RCC at high risk of developing metastasis following nephrectomy WO39210
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

A phase III, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis...
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.)

A phase III, randomized, double-blind, controlled, multicenter study of intravenous PI3K inhibitor copanlisib in combination with standard immunochemotherapy versus standard immunochemotherapy in patients with relapsed indolent non-Hodgkin´s lymphoma (iNHL) - Chronos-4
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

A phase III, randomized, double-blind study of induction (daunorubicin or idarubicin/cytarabine) and consolidation (intermediate -dose cytarabine) chemotherapy plus midostaurin (PKC412) or chemotherapy plus placebo in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia (AML) without FLT3 mutations
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

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)
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

A Phase III randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in adult Patients with Paroxysmal Noc- turnal Hemoglobinuria (PNH) Currently treated with Eculizumab
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.)

A phase III randomized, open-label, multicenter, global study of MEDI4736 monotherapy and MEDI4736 in Combin
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Pharmaceutical Research Associates GmbH

A phase III randomized open-label multicenter study of ruxolitinib versus best available therapy in patients
» Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A Phase III,multicenter,randomized,open-label study of Atezolizumab in combination with Cabozantinib in patients with advanced RCC who experienced disease progression during or after check point inhibitor treatment
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

A phase IV study testing the role of ProactivE coaching on patients reported outcome in advanced or metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib / PREPARE
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

A phase 2/3 multicenter, open-label, 3-arm 2-stage randomized study of ASP2215 (Gilteritinitb)
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: INC Research UK Limited

A phase 3, multicenter, open-label, randomized study comparing the efficacy and safety of AG-221 (CC-90007) versus conventional care regimens in older subjects with late stage acute myeloid leukemia harboring an isocitrate dehydrogenase 2 mutation
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: PPD Investigator Services LLC - USA

A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active control study to evaluate the safety and efficacy of IV pro-netupitant/ palomosetron
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: PSI CRO Deutschland GmbH

A phase 3 multicenter study to compare efficacy and safety of lenalidomide versus placebo in subjects with transfusion-dependend
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Celgene International Sàrl

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Mavorixafor in Patients with WHIM Syndrome with Open-Label Extension
» Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.)

A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cabozantinib (XL 184) in subjects with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy
» Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.)

A Phase 3b, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other luspatercept (ACE-536) clinical trials
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

A Phase 1 B/2 open-label, randomized study of 2 combinations of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant targeted therapies plus azacitidine: Oral AG-120 Plus

» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: PPD Investigator Services LLC - USA

A prospective international multicenter phase II study to evaluate the efficacy, safety and quality of life of oral daily pazo- panib in patients with advanced and/or metastatic RCC after previous therapy with checkpoint inhibitor treatment

» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A prospective multicenter phase 2 study of sebcutaneous alemtuzumab combined with oral dexamethasone

» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

A prospective, multicenter, randomized, oben-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: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: AB Science S.A.

A prospective Phase I/IIa, open-label, multicentre trial to evaluate the safety and efficacy of oNKord®, an off-the-shelf, ex vivocultured allogeneic NK cell preparation, in subjects with acute myeloid leukaemia who are in complete morphologic remission with measurable residual disease and without a strong indication for stem cell transplantation

» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

A randomized double-blind placebo controlled study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of thrombocytopeni

» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Amgen GmbH

A Randomized, Double-Blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 in Combination with Pembrolizumab and 5FU-Platinum Chemotherapy versus Placebo in Combination with Pembrolizumab plus 5FU-Platinum Chemotherapy for First-Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

A randomized, double-blind phase III study of ibrutinib in combination with corticosteroids versus placebo in combination with corticosteroids in subjects with new chronic graft versus host disease (cGVHD)

» Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Pharmacyclics LLC

A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Cemiplimab Versus the Combination of Cemiplimab With ISA101b in the Treatment of Subjects With HPV16-Positive Platin-Resistant Oropharyngeal Cancer (OPC)

» Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.)

A randomized, multicenter, open-label, parallel-group dose ranging trial of three

» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH

A randomized, open label Phase 3 study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in combination with Aza after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Subjects with AML
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

A randomized phase II study of durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab compared to doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma. (MEDISARC)
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

A randomized phase II study on the optimization of immunotherapy in squamous carcinoma of the head and neck
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

A randomized phase II study with nivolumab or continuation of therapy as an early SWITCH approach in patients with advanced or met. RCC and disease control after 3 months of tratment with a tyrosine kinase inhibitor nivoswitch
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

A randomized phase III study of pembrolizumab given concomitanitly with chemoradiation
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

A randomized phase 2 study evaluating the safety, pharmacokinetics and efficacy of venetocdax in combination with azacitidine compared with azacitidine alone in subjects with treatment-naive higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) M15-531
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

A randomized (1:1), double-blind, multicenter, placebo controlled study evaluating intensive chemotherapy with or without glasdegib (PFF 04449913) or azacitidine (AZA) with or without glasdegib in patients with previously untreated acute myeloid leukemia
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Inventiv Health Clinical Uk Ltd

A randomized,double-blind,adaptive,phase II/III study of GSK3359609 or Placebo in combination with Pembrolizumab for first-line treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma.
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

A Randomizied, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing CB-839 in combination with Cabozantinib (CB-Cabo) vs. Placebo with Cabozantinib (Pbo-Cabo) in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) -
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

A 24-month prospective, non-interventional, multicenter study to evaluate the real-world usage and effectiveness of elocta and alprolix (elocta and alprolix hereinafter referred to as the "product") in patients with haemophilia A or B
» Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Mapi SAS

A 48-Month, Multi-Centre, Observational Study to Evaluate Long-Term Effectiveness of Elocta on Joint Health
» Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.)

AbbVie-M15-656A/ Venetoclax
» Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

ACE-536-MDS-001
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Celgene International Sàrl

AERN : Abscopal Effect of Radiotherapy and Nivolumab in Relapsend HL after anti- PD1 Therapie
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.)

AG120-C-009: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

AIO-KHT-0115 ELDORANDO
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: AIO Studie gGmbH

ALXN1210-PNH-301. Alexion Pharmaceuticals/ USA
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

An open-label study evaluating the safety and efficacy of long-term dosing AMG531 in thrombocytopenic subjects with immune t. pu...
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Amgen GmbH

An open-label, multicenter phase 1 trial to evaluate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of splicing modulator H3B-8800 for subjects with MDS, AML, and CMLL
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: PPD Global Limited, Granta Park

An open-label, non-randomized, multicenter phase / study to determine the maximum tolerated and I or recommended phase II dose of oral mutant IDH1 (mIDH1) inhibitor BA Y 1436032 and to characterize its safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and preliminary clinical efficacy in patients with m/DH1-R132X advanced acute myeloid leukemia (AML)
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

An Open-Label, Randomized, Phase II Cabazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention Trial (CAINTA)
» Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.)

An open-label,multi-center,global study to evaluate long term safety and efficacy in patients who are receiving or who previously received Durvalumab in other protocols (WAVE)
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

Analyse der leukämogenen Eigenschaften der Flt3-ITD-TKD-Mutante
» Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.)

Ara-C + idarubicin in combination with selinexor in patients with relapsed or refractory AML
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GSO Global Clinical Research B.V.

ASET Studie
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Mologen AG

Aufbau eines Reigsters für Patienten mit Shwachman-Diamond Syndrom (SDS)
» Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.)

Bayer2
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

B-CAP-eine GHSG-NLG Phase II Studie-
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.)

Biomarker für das Ansprechen auf Spenderlymphozyteninsfusion (DLI) nach allogener Stammzelltransplantation in Patienten mit akuter myeloischer Leukämie
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

B1371003/1027, PF04449913 in combination low dose AraC or Decitabine in patients with AML or high-risk MDS
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: ICON plc - Clinical Research Organisation (CRO) for Drug Development

Cabozantinib in adult patients with advanced renal cell carcinoma following prior systemic check point inhibition therapy: a retrospective, non-interventional study
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

CA209-651: An open label, randomized, two arm phase III study of nivolumab in combination with ipilimumab versus extreme study regimen (cetuximab + cisplatin/carboplatin + fluorouracil) as first-line therapy in recurrent of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

CINC280A2X02B: An open-label, multicenter, long-term safety follow-up, roll-over study in patients who have completed a prior Novartis-sponsored capmatinib (INC280) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with capmatinib
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

CLL13 - a phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR7BR) versus rituximab plus venetoclax (RVe) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GVe) versus obinutuzumab (GA1010) plus ibrutinib plus venetoclax (GIVe) with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without Del (17p) or TP53 mutation
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universität zu Köln

Combination treatment of PD1, TIM3 and LAG3 inhibitors in patient derived xenotransplantation AML models with and without midostaurin
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

Cross-tumoral phase 2 clinical trial exploring crizotinib in patients with advanced tumors induced by causal alterations of ALK
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Cumulative Study Report on Patients with Severe Chronic Neutropenia Subtypes treated with Filgrastim Biosimilar (NivestimTM) for Safety Data from the European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR
» Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.)

Decitabine with or without hydroxyurea versus hydroxyurea in patients with CMML
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GWT-TUD GMBH

Diagnose von minimaler Resterkrankung (MRD) in AML Patienten mittels Next-Generation Sequencing (NGS)
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Synimmune GmbH

Dose-finding run-in phase I followed by a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of crenolanib in combination with chemotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and activating FLT3 mutations- AMLSG 19-13 /ARO-007
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Ulm

Duale Lotsenstruktur zur Abklärung unklarer Diagnosen in Zentren für Seltene Erkrankungen
» Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Würzburg

DZIF, MD Programm, TI 07.003
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.)

D5660C00004
» Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: INC Research UK Limited

Regulatorische RNAs als therapeutische Zielstrukturen für die Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie (CML)
» Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr.); Förderung: H.W. + J. Hector-Stiftung

Efficacy and safety of eltrombopaq in patients with acquired moderate aplastic anemia who are treated with cyclosporine
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Ulm

Eine doppelt verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie zu Quizartinib (AC220) in kombinierter Verabreichung mit einer Induktions- und Konsolidierungs-Chemotherapie und als Erhaltungstherapie bei 18-75 Jahre alten Patienten
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Daiichi Sankyo Pharma Development

Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase II Studie mit AFM13 bei Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Hodgkin Lymphom
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Köln

Eine prospektive, nichtinterventionelle Studie zur Beobachtung der Wirksamkeit eines rekombinanten Albumin-Fusionsproteins aus rekombinantem Blutgerinnungsfaktor IX und rekombinantem Albumin (rIX-FP) bei Patienten mit Hämophilie B
» Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.)

Entwicklung einer visuellen, kartenbasierten Dokumentation für Indexpatienten und Kontaktpersonen im Zuge der Covid-19-Pandemie
» Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.)

Erhaltungstherapie mit Histamindihydrochlorid und Interleukin2 bei erwachsenen AML Patienten mit messbarer minimaler Resterkrankung
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Ulm

Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

Evaluating the persistence of clonal hematopoiesis associated gene mutations in AML patients after allogenic stem cell transplantation
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.)

E7080-G000-21 : A multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in subjects with 1311-refractory differentiated thyroid cancer
» Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Eisai Limited

Finanzierung eines GridION Mk1 CapEx Carriage-Device
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

First in man study to evaluate the safety, tolerability and preliminary efficacy of the Fc-optimized FLT3 antibody FLYSYN for treatment of acute myeloid leukemia patients with minimal residual disease
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Synimmune GmbH

Fortbildungsveranstaltung Aktuelles vom Amerikanischen Hämatologenkongress 2016 -2017 (ASH-Nachlese 2016)
» Projektleitung: Günther, Bernd (Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

Funktionelle Charakterisierung und zielgerichtete Hemmung von Interaktionspartnern des mutierten IDH1 in akuter myeloischer Leukämie 70112697
» Projektleitung: Chaturvedi, Anuhar (Dr.); Förderung: Stiftung Deutsche Krebshilfe

Gezielte Induktion mitochondrialer Apoptose zur Therapieoptimierung der BCR-ABL-positiven akuten lymphatischen Leukämie (BCR-ABL+ALL)
» Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr.); Förderung: H.W. + J. Hector-Stiftung

GHSG-HD21 for advanced stages
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Köln

GMALL-MOLACT1-BLINA
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Goethe-Universität Frankfurt

Hämophilie-Ambulanz
» Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

HD 16 für frühe Stadien- Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des frühen Hodgkin-Lymphoms. Therapiestratifizierung mittels FDG-PET
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Köln

HD18 für fortgeschrittene Stadien-Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms: Thera
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Köln

High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant or consolidating conventional chemotherapy in primary CNS lymphoma - randomized phase III trial
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Klinikum Stuttgart

Host biomarkers of infection control: Immune-regulation of human

cytomegalovirus in the immune-compromised host
» Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

Identifikation von leukämischen Stammzellen im NOD/SCID-Maustransplantationsmodell
» Projektleitung: Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Wissenschaftsförderung Stiftungen

Identifizierung von Onkogenen und Stammzellgenen durch Insertionsmutagenese
» Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.); Förderung: Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung

Impact of GRAFALON on antigen-specific T-cells
» Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: Neovii Biotech GmbH Financial Departement

Impact of Physical Exercise on Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)
» Projektleitung: Panagiota, Viktoria (Dr.)

Improv. of Outcome in Elderly Pat. or Par. not eligible for high-dose chemoth. with Aggr. NHL in first Relapse or Progr. by adding Nivolumab to Gemcitabine, Oxaliplatin + Ritux. in case of CD20+
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universität des Saarlandes

Interaktion zwischen TRK- und KIT-Signalwegen in der Pathogenese systemischer Mastozytose
» Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Klin. Studie mit dem Bite-Antikörper Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter / refraktärer B-Precursor-ALL
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Micromet AG

Kunsttherapie auf der Palliativstation
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Laboratory Services for the trial A prospective phase I-IIa, open-label, multicentre trial to evaluate the safety and efficacy of oNKord®, an off-the-shelf, ex vivo-cultured allogeneic NK cell preparation, in subjects with acute myeloid leukaemia who are in complete morphologic remission with measurable residual disease and without a strong indication for stem cell transplantation (WiNK trial, Glycostem Therapeutics)
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

Lenalidomide in conjunction with methotrexate, leucovorin and rituximab for the treatment of relapsed or reflectory CD20 positiv
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.)

MDS Register
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Medizinische Innovation

MEDI4736-MDS-001
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Celgene International Sàrl

Midostaurin wildtype study - mutation analysis
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

Molekulargenetische Untersuchung. C-Met beim Nierenzellkarzinom
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Monotherapy versus salvage chemotherapy in subjects with FLT3-ITD positive AML refractory or relapsed
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Daiichi Sankyo Pharma Development

MRD-Messungen mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) im Zuge der klin. Studie FLYSYN 101
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

MSD-MK3475-669
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Multicenter prospective trial in chronic myeloid leukemia estimating the efficacy of nilotinib after first unsuccessful treatment descontinuation and the persistence of molecular remission after stopping TKI a second time
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universität Heidelberg

National acute promyelocytic leukemia (APL) observational Study, NAPOLEON-Registry of the German AML Intergroup
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Medizinische Innovation

Next-Generation-Sequencing basierte Analyse molekularer Marker der Messbaren Resterkrankung (MRD) mit unbekannter Rezidivkinetik und die Bedeutung der klonalen Evolution der AML unter Therapie
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

Nicht interventionelles prospektives Register zu Epidemiologie und Behandlungspraxis bei Marginalzonenlymphomen
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Ulm

Nicht-interventionelle Studie zur Untersuchung der Effizienz und Sicherheit von Pazopanib und Everolimus im Real-Life Setting bei fortgeschritenem NCC in einer wachsenden Therapieumgebung
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Niederschwelliges Screening versus multidimensionales Assessment von Symptomen und psychosozialen Belastungen bei Krebspatienten ab dem Zeitpunkt der Inkurabilität _SCREBEL_ APM-Screening-Studie
» Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.)

Non-viral gene-edited gp350CAR-T cells against EBV+ PTLD
» Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.)

Novel Diagnostic Test to Rapidly Identify MRC-AML Patients at Diagnosis
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

Open-label GSK28579146 (3.4 mg/kg IV. Q3W) in participants with RRMM previously treated with daratumumab
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Optimal > 60
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Universität des Saarlandes

Paclitaxel /carboplatin with and without CETuximab in Carcinoma of Unknown Primary
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

PACT: A prospective, first in man, open phase I/II clinical trial
» Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

PB39365
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

Persistierende Immunrekonstitution mit Virus- und minor-Antigen-spezifischen T-Zellen als Prädiktor für anhaltende Leukämieremission nach allogener Stammzelltransplantation
» Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.)

Pevonedistat-2001
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Millennium Pharmaceuticals

Pharmakologische Untersuchung der Hämophilie A im Mausmodell
» Projektleitung: Werwitzke, Sonja (PD Dr.)

Phase I/IIa, first-in-human, open-label, dose escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety and preliminary efficacy of CLDN6 CAR-T with or without CLDN6 RNA-LPX in patients with CLDN6-positive relapsed or refractory advanced solid tumors
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.)

Phase 2-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Bite-Antikörpers Blinatumomab bei erwachsenen Patienten
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Amgen GmbH

Phase 2 study of the safety of lenalidomide monotherapy and markers for disease progression in patients with IPPS
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Medizinische Innovation

Phase 2 trial comparing pazopanib with doxorubicin as first line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Phase 2b study of nilotinib in adult patients with newly diagnosed philadelphia chromosome
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Phase 3 study of chemotherapy in combination with arta with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with AML and NPM1 gene
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Ulm

Phase 3 study of intensive chemotherapy with or without dasatinib in adult patients with newly diagnosed core-binding factor acu
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Universität Ulm

Phase 3 study of intravenous volasertib in combination with subcutaneous low-dose cytarabine vs. placebo low-dose cytarabine
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

& Co KG

Phase 3 study to compare arsenic trioxide combined to arta versus standard arta and antracycline-based chemotherapy for newly di...
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: GIMEMA

Phase 3 study to compare efficacay and safety of oral azacitidine plus best supportive care versus best supportive care as maint...
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Celgene International Sàrl

Phase 3 study to compare the efficacy and safety of ibrotinib vs. deferred treatment in previously untreated early bined stage A
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Köln

Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of nilotinib versus imatinib in adult patients with unresectable or metastatic...
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

PNH Register
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.)

POETING
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Essen

Präzisierte Diagnostik von Nierentumoren: Einfluss von Immunzellinfiltraten auf Therapieansprechen und Langzeitprognose
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

Primary comparison of liposomal Anthracycline based treatment versus conventional care strategies before allogeneic stem cell transplantation in patients with higher risk MDS and oligoblastic AML the PALOMA study
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.)

Prospective, non-interventional study to evaluate the safety and effectiveness of OBIZUR in real life practice (241501)
» Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Baxalta Innovations GmbH

Prospective validation of a predictive model of response to Romiplostim in patients with IPSS low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and thrombocytopenia- the EUROPE-trial
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

Prospektive Sammlung von Serum-/Plasma. Urin und Stuhlproben und klin. Daten zum Transplantationsverlauf zur Bestimmung von Biomarkern der Graft-versus-Host-Erkrankung im Rahmen des "Mount Sinai"
» Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Regensburg

Quality of life in patients with non-adipocyte soft tissue sarcoma under palliative chemotherapy or pazopanib - a randomized, contolled trial
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

Randomized Phase II trial with safety run-in phase evaluating low-dose azacitidine, all-trans retinoic acid and pioglitazone versus standard dose azacitidine in patients > 60 years with acute myeloid leukemia (AML) who are refractory to standard induction therapy. Phase II
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Regensburg

Randomized Phase III Study of Standard Intensive Chemotherapy versus Intensive Chemotherapy with CPX-351 in Adult Patients with Newly Diagnosed AML and Intermediate- or Adverse Genetics
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.)

Registry study on biological disease profile and clinical outcome in acute myeloid leukemia and related neoplasms
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Ulm

Repetitive Pharmakokinetik von subkutan applizierbaren OCTA101 im Hämophilie A Mausmodell mit partieller Immundefizienz - Akkumulation Aggregatbildung und langfristige Effekte von OCTA101 auf FVIII PK
» Projektleitung: Werwitzke, Sonja (PD Dr.)

Retrospective study to evaluate efficacy and safety of Trabectedin (Yondelis®) in sarcoma patients
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Universitätsmedizin Greifswald

Risk-stratified dequental treatment of post-transplant lymphoproliferative disease with 4 courses of rituximab SC followed
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: DIAKO EV.

Rolle des Axl-Rezeptors in der Pathogenese der akuten myeloischen Leukämie
» Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.)

Rolle des insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-Rezeptors (IGF-1R) in der Pathogenese der akuten myeloischen Leukämie
» Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.); Förderung: Alfred und Angelika Gutermuth-Stiftung

Rolle von Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (FGFR2) in der Pathogenese der akuten myeloischen Leukämie
» Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

SAIL Translation Study
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

SCN REGISTER
» Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.)

Severe Chronic Neutropenia International Registry
» Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.)

Severe Chronic Neutropenia International Registry
» Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.); Förderung: ACCORD Healthcare

SGN33A -005
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Pharmaceutical Research Associates GmbH

SOPRA study: selinexor in older patients with relapsed AML
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Karyopharm Therapeutics

SSS FLT3
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

Standardization of NGS based measurable residual disease (MRD) assessment in AML: A European Leukemia Net (ELN) initiative
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.)

Study of darbepoetin alfa for the treatment of anaemic subjects with low or intermediate 1 risk myelodysplastic syndrome
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Amgen GmbH

Sunitinib vs. Nivolumab + Ipilimumab as first-line treatment of renal cell cancer of non-clear cell subtypes
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Frankfurt der Goethe Universität

Therapieoptimierung bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphoblastischem Lymphom (LBL) durch individualisierte, gezielte und intensivierte Therapie, eine Phase IV-Studie mit einem Phase III-Teil zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Nelarabin bei T-ALL
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Goethe-Universität Frankfurt

Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des intermediären Adympho
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Universität zu Köln

Tivozanib - Real World Experience on Tolerability, Patient Reported Outcomes and QoL in 1st line aRCC
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

Translationale Forschung für Personen mit DNA Reparaturdefekten -

Teilprojekt 7: Klonale Evolution bei Patienten mit DAADR als Ausdruck der Krankheitsprogression.
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.)

Treatment optimization of newly diagnosed Ph/BCR-ABL positive Patietns 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.)

Trial to investigate the maximum tolerated dose of repeated three weeks courses of single dose
» Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

TTU 07.815_00: use of humanized mice and high throughput screenings as a pipeline for targeted generation fully human antibodies against herpes viruses
» Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

TTU 07.815_00: Use of humanized mice and high throughput screenings as a pipeline for targeted generation fully human antibodies against herpes viruses
» Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

TUD-APOLLO-064
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Med. Fakultät Carl Gustav Carus

Unterstützung des AML Registers VENreg
» Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.)

Untersuchungen zum zellulären Ursprung von Mutationen in DNMT3A in der Hämatopoese bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und Etablierung von DNMT3A als Marker für Minimale Resterkrankung
» Projektleitung: Thol, Felicitas (Prof. Dr.); Förderung: Wissenschaftsförderung Stiftungen

Untersuchung von FVIII Varianten mit reduzierter Immunogenität, verlängerter Halbwertszeit und subkutaner Applikation - Charakterisierung von Immunkomplexen mit verschiedenen neuartigen FVIII Molekülen in der Gegenwart oder Abwesenheit von VWF
» Projektleitung: Werwitzke, Sonja (PD Dr.)

U31287-A-U203: Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-2-Studie zu Patritumab (U3-1287)
» Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Daiichi Sankyo Pharma Development

Xenogeneic activation of coagulation and complement
» Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

205207: Einarmige, unverblindete Studie der Phase I/II zur Erforschung der Sicherheit und der klinischen Wirkung von GSK2857916 bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab an Patienten mit rezidiviertem /refraktärem multiplen Myelom
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Afshar K, Matthias K, Paulmann V, Engel B, Stiel S, Schneider N. Ärztliche Ausbildung im Fach Palliativmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover – Weiterentwicklung der interdisziplinären und sektorenübergreifenden Lehre im Querschnittsbereich Q13 (WEISE-Q13). Schmerz 2020;34(2):140-147

Al Malki MM, Yang D, Labopin M, Afanasyev B, Angelucci E, Bashey A, Socie G, Karduss-Urueta A, Helbig G, Bornhauser M, Niittyvuopio R, Ganser A, Ciceri F, Brecht A, Koc Y, Bejanyan N, Ferraro F, Kebriaei P, Mokhtari S, Ghobadi A, Nakamura R, Forman SJ, Champlin R, Mohty M, Ciurea SO, Nagler A. Comparing transplant outcomes in ALL patients after haploidentical with PTCy or matched unrelated donor transplantation. Blood Adv. 2020;4(9):2073-2083

Averbuch D, Tridello G, Hoek J, Mikulska M, Pabst T, Yanez San Segundo L, Akan H, Özcelik T, Donnini I, Klyasova G, Botelho de Sousa A, Zuckerman T, Tecchio C, de la Camara R, Aki SZ, Ljungman P, Gülbas Z, Nicolas-Virelizier E, Calore E, Perruccio K, Ram R, Annaloro C, Martino R, Avni B, Shaw PJ, Jungova A, Codeluppi K, O'Brien T, Waszczuk-Gajda A, Batlle M, Pouli A, Lueck C, Gil L, Iacobelli S, Styczynski J, Engelhard D, Cesaro S. Intercontinental study on pre-engraftment and post-engraftment Gram-negative rods bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation patients: Risk factors and association with mortality. J.Infect. 2020;81(6):882-894

Baier C, Linke L, Eder M, Schwab F, Chaberny IF, Vonberg RP, Ebadi E. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. PLoS One 2020;15(1):e0227772

Becker H, Pfeifer D, Ihorst G, Pantic M, Wehrle J, Rüter BH, Bullinger L, Hackanson B, Germing U, Kuendgen A, Platzbecker U, Döhner K, Ganser A, Hagemeijer A, Wijermans PW, Döhner H, Duyster J, Lübbert M. Monosomal karyotype and chromosome 17p loss or TP53 mutations in decitabine-treated patients with acute myeloid leukemia. Ann.Hematol. 2020;99(7):1551-1560

Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, Yoshizato T, Shiozawa Y, Saiki R, Malcovati L, Levine MF, Arango JE, Zhou Y, Sole F, Cargo CA, Haase D, Creignou M, Germing U, Zhang Y, Gundem G,

Sarian A, van de Loosdrecht AA, Jädersten M, Tobiasson M, Kosmider O, Follo MY, Thol F, Pinheiro RF, Santini V, Kotsianidis I, Boultwood J, Santos FPS, Schanz J, Kasahara S, Ishikawa T, Tsurumi H, Takaori-Kondo A, Kiguchi T, Polprasert C, Bennett JM, Klimek VM, Savona MR, Belickova M, Ganster C, Palomo L, Sanz G, Ades L, Della Porta MG, Smith AG, Werner Y, Patel M, Viale A, Vanness K, Neuberg DS, Stevenson KE, Menghrajani K, Bolton KL, Fenaux P, Pellagatti A, Platzbecker U, Heuser M, Valent P, Chiba S, Miyazaki Y, Finelli C, Voso MT, Shih LY, Fontenay M, Jansen JH, Cervera J, Atsuta Y, Gattermann N, Ebert BL, Bejar R, Greenberg PL, Cazzola M, Hellström-Lindberg E, Ogawa S, Papaemmanuil E. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. Nat.Med. 2020;26(10):1549-1556

Chaturvedi A, Gupta C, Gabdoulline R, Borchert NM, Goparaju R, Kaulfuss S, Görlich K, Schottmann R, Othman B, Welzenbach J, Panknin O, Wagner M, Geffers R, Ganser A, Thol F, Jeffers M, Haegebarth A, Heuser M. Synergistic activity of IDH1 inhibitor BAY1436032 with azacitidine in IDH1 mutant acute myeloid leukemia. Haematologica 2021;106(2):566-573

Chhatwal P, Ebadi E, Thol F, Koenecke C, Beutel G, Ziesing S, Schluter D, Bange FC, Baier C. Prospective infection surveillance and systematic screening for vancomycin-resistant enterococci in hematologic and oncologic patients - findings of a German tertiary care center. J.Glob.Antimicrob.Resist 2020;22:102-105

Derlin T, Schultze-Florey C, Werner RA, Möhn N, Skripuletz T, David S, Beutel G, Eder M, Ross TL, Bengel FM, Ganser A, Koenecke C. (18)F-FDG PET/CT of off-target lymphoid organs in CD19-targeting chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Ann.Nucl.Med. 2021;35(1):132-138

Dobbelstein C, Moschovakis GL, Tiede A. Reduced-intensity, risk factor-stratified immunosuppression for acquired hemophilia A: single-center observational study. Ann. Hematol. 2020;99(9):2105-2112

Engel NW, Reinert J, Borchert NM, Panagiota V, Gabdoulline R, Thol F, Heuser M, Fiedler W. Newly diagnosed isolated myeloid sarcoma-paired NGS panel analysis of extramedullary tumor and bone marrow. Ann.Hematol. 2021;100(2):499-503

Erlmeier F, Steffens S, Stöhr C, Herrmann E, Polifka I, Agaimy A, Trojan L, Ströbel P, Becker F, Wülfing C, Barth P, Stöckle M, Staehler M, Stief C, Haferkamp A, Hohenfellner M, Macher-Göppinger S, Wullich B, Noldus J, Brenner W, Roos FC, Walter B, Otto W, Burger M, Schrader AJ, Hartmann A, Ivanyi P, (German Network Of Kidney Cancer). Characterization of PD-1 and PD-L1 Expression in Papillary Renal Cell Carcinoma: Results of a Large Multicenter Study. Clin.Genitourin.Cancer. 2021;19(1):53-59.e1

Fuhrmann C, Struck JP, Ivanyi P, Kramer MW, Hupe MC, Hensen B, Fürschke A, Peters I, Merseburger AS, Kuczyk MA, von Klot CJ. Checkpoint Inhibition for Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy-Real-World Clinical Impressions and Comparative Review of the Literature. Front.Oncol. 2020;10:808

Gagelmann N, Bogdanov R, Stölzel F, Rautenberg C, Panagiota V, Becker H, Radujkovic A, Luft T, Christopeit M, Finke J, Platzbecker U, Ditschkowski M, Schroeder T, Koldehoff M, Heuser M, Kobbe G, Beelen DW, Germing U, Kröger N. Long-Term Survival Benefit after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myelomonocytic Leukemia. Biol.Blood Marrow Transplant. 2021;27(1):95.e1-95.e4

Garcia-Moure M, Gonzalez-Huarriz M, Labiano S, Guruceaga E, Bandres E, Zalacain M, Marrodan L, de Andrea CE, Villalba Esparza M, Martinez-Velez N, Laspidea V, Puigdelloses M, Gallego Perez-Larraya J, Inigo-Marco I, Stripecke R, Chan JA, Raabe EH, Kool M, Gomez-Manzano C, Fueyo J, Patino-Garcia A, Alonso MM. Delta-24-RGD, an oncolytic adenovirus, increases survival and promotes proinflammatory immune landscape remodeling in models of AT/RT and CNS-PNET. Clin.Cancer Res. 2021;27(6):1807-1820

Giardino S, de Latour RP, Aljurf M, Eikema DJ, Bosman P, Bertrand Y, Tbakhi A, Holter W, Bornhäuser M, Rössig C, Burkhardt B, Zecca M, Afanasyev B, Michel G, Ganser A, Alseraihy A, Ayas M, Uckan-Cetinkaya D, Bruno B, Patrick K, Bader P, Itala-Remes M, Rocha V, Jubert C, Diaz MA, Shaw PJ, Junior LGD, Locatelli F, Kröger N, Faraci M, Pierri F, Lanino E, Miano M, Risitano A, Robin M, Dufour C, Severe Aplastic Anemia and Chronic Malignancies Working Parties of European Blood and Marrow Transplantation group. Outcome of patients with Fanconi anemia developing myelodysplasia and acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell trans-

plantation: A retrospective analysis on behalf of EBMT group. Am.J.Hematol. 2020;95(7):809-816

Giebel S, Labopin M, Sobczyk-Kruszelnicka M, Stelljes M, Byrne JL, Fegueux N, Beelen DW, Rovira M, Spyridonidis A, Blaise D, Bornhäuser M, Karadogan I, Savani BN, Nagler A, Mohty M, Principal investigators of the contributing institutions. Total body irradiation + fludarabine compared to busulfan + fludarabine as"reduced-toxicity conditioning" for patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation in first complete remission: a study by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2021;56(2):481-491

Giesen N, Sprute R, Rüthrich M, Khodamoradi Y, Mellinghoff SC, Beutel G, Lueck C, Koldehoff M, Hentrich M, Sandherr M, von Bergwelt-Baildon M, Wolf HH, Hirsch HH, Wörmann B, Cornely OA, Köhler P, Schalk E, von Lilienfeld-Toal M. Evidence-based management of COVID-19 in cancer patients: Guideline by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Eur.J.Cancer 2020;140:86-104

Grünwald V, Karch A, Schuler M, Schöffski P, Kopp HG, Bauer S, Kasper B, Lindner LH, Chemnitz JM, Crysandt M, Stein A, Steffen B, Richter S, Egerer G, Ivanyi P, Zimmermann S, Liu X, Kunitz A. Randomized Comparison of Pazopanib and Doxorubicin as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma Age 60 Years or Older: Results of a German Intergroup Study. J.Clin.Oncol. 2020;38(30):3555-3564

Heimerl M, Sieve I, Ricke-Hoch M, Erschow S, Battmer K, Scherr M, Hilfiker-Kleiner D. Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages. Basic Res.Cardiol. 2020;115(6):62

Heinicke T, Labopin M, Polge E, Stelljes M, Ganser A, Tischer J, Brecht A, Kröger N, Beelen DW, Scheid C, Bethge W, Dreger P, Bunjes D, Wagner E, Platzbecker U, Savani BN, Nagler A, Mohty M. Evaluation of six different types of sequential conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia - a study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Leuk.Lymphoma 2021;62(2):399-409

Heuser M, Palmisiano N, Mantzaris I, Mims A, DiNardo C, Silverman LR, Wang ES, Fiedler W, Baldus C, Schwind S, Pardee T, Perl AE, Cai C, Kaulfuss S, Lagkadinou E, Rentzsch C, Wagner M, Wilkinson G, Wu B, Jeffers M, Genvresse I, Krämer A. Safety and efficacy of BAY1436032 in IDH1-mutant AML: phase I study results. Leukemia 2020;34(11):2903-2913

Holstein K, Liu X, Smith A, Knobl P, Klamroth R, Geisen U, Eichler H, Miesbach W, Tiede A. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood 2020;136(3):279-287

Ivanyi P, Eggers H, Hornig M, Kasper B, Heissner K, Kopp HG, Kirstein M, Ganser A, Grünwald V. Hepatic toxicity during regorafenib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. Mol.Clin.Oncol. 2020;13(6):72

Jahn N, Terzer T, Sträng E, Dolnik A, Cocciardi S, Panina E, Corbacioglu A, Herzig J, Weber D, Schrade A, Götze K, Schröder T, Lübbert M, Wellnitz D, Koller E, Schlenk RF, Gaidzik VI, Paschka P, Rücker FG, Heuser M, Thol F, Ganser A, Benner A, Döhner H, Bullinger L, Döhner K. Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication. Blood Adv. 2020;4(24):6342-6352

Jakob CEM, Borgmann S, Duygu F, Behrends U, Hower M, Merle U, Friedrichs A, Tometten L, Hanses F, Jung N, Rieg S, Wille K, Grüner B, Klinker H, Gersbacher-Runge N, Hellwig K, Eberwein L, Dolff S, Rauschning D, von Bergwelt-Baildon M, Lanznaster J, Strauss R, Trauth J, de With K, Ruethrich M, Lueck C, Nattermann J, Tscharntke L, Pilgram L, Fuhrmann S, Classen A, Stecher M, Schons M, Spinner C, Vehreschild JJ. First results of the"Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)". Infection 2020;49(1):63

Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Kronke J, Theis F, Rucker FG, Teleanu MV, Panina E, Jahn N, Herzig J, Kubanek L, Schrade A, Göhring G, Fiedler W, Kindler T, Schroeder T, Mayer KT, Lübbert M, Wattad M, Gotze KS, Horst HA, Koller E, Wulf G, Schleicher J, Bentz M, Krauter J, Bullinger L, Krzykalla J, Benner A, Schlenk RF, Thol F, Heuser M, Ganser A, Döhner H, Döhner K. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG

09-09 trial. Blood 2020;136(26):3041-3050

Kattih B, Shirvani A, Klement P, Garrido AM, Gabdoulline R, Liebich A, Brandes M, Chaturvedi A, Seeger T, Thol F, Göhring G, Schlegelberger B, Geffers R, John D, Bavendiek U, Bauersachs J, Ganser A, Heineke J, Heuser M. IDH1/2 mutations in acute myeloid leukemia patients and risk of coronary artery disease and cardiac dysfunction-a retrospective propensity score analysis. Leukemia 2021;35(5):1301-1316

Kirchhoff H, Karsli U, Schoenherr C, Battmer K, Erschow S, Talbot SR, Steinemann D, Heuser M, Heidenreich O, Hilfiker-Kleiner D, Ganser A, Eder M, Scherr M. Venetoclax and dexamethasone synergize with inotuzumab-ozogamicin induced DNA damage signaling in B-lineage ALL. Blood 2021;137(19):2657-2661

Kloos A, Mintzas K, Winckler L, Gabdoulline R, Alwie Y, Jyotsana N, Kattre N, Schottmann R, Scherr M, Gupta C, Adams FF, Schwarzer A, Heckl D, Schambach A, Imren S, Humphries RK, Ganser A, Thol F, Heuser M. Effective drug treatment identified by in vivo screening in a transplantable patient-derived xenograft model of chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia 2020;34(11):2951-2963

Krooss S, Werwitzke S, Kopp J, Rovai A, Varnholt D, Wachs AS, Goyenvalle A, Aarstma-Rus A, Ott M, Tiede A, Langemeier J, Bohne J. Pathological mechanism and antisense oligonucleotide-mediated rescue of a non-coding variant suppressing factor 9 RNA biogenesis leading to hemophilia B. PLoS Genet. 2020;16(4):

Loke J, Labopin M, Craddock C, Niederwieser D, Cornelissen J, Afansayev B, Jindra P, Maertens J, Blaise D, Boriskina K, Gramatzki M, Ganser A, Savani B, Mohty M, Nagler A. Impact of patient: donor HLA disparity on reduced-intensity-conditioned allogeneic stem cell transplants from HLA mismatched unrelated donors for AML: from the ALWP of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2021;56(3):614-621

Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, Neuberg D, Bejar R, Boultwood J, Bowen DT, Campbell PJ, Ebert BL, Fenaux P, Haferlach T, Heuser M, Jansen JH, Komrokji RS, Maciejewski JP, Walter MJ, Fontenay M, Garcia-Manero G, Graubert TA, Karsan A, Meggendorfer M, Pellagatti A, Sallman DA, Savona MR, Sekeres MA, Steensma DP, Tauro S, Thol F, Vyas P, Van de Loosdrecht AA, Haase D, Tüchler H, Greenberg PL, Ogawa S, Hellstrom-Lindberg E, Cazzola M. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. Blood 2020;136(2):157-170

Mir P, Klimiankou M, Findik B, Hähnel K, Mellor-Heineke S, Zeidler C, Skokowa J, Welte K. New insights into the pathomechanism of cyclic neutropenia. Ann.N.Y.Acad.Sci. 2020;1466(1):83-92

Mohanty S, Jyotsana N, Sharma A, Kloos A, Gabdoulline R, Othman B, Lai CK, Schottmann R, Mandhania M, Schmoellerl J, Grebien F, Ramsay E, Thomas A, Vornlocher HP, Ganser A, Thol F, Heuser M. Targeted Inhibition of the NUP98-NSD1 Fusion Oncogene in Acute Myeloid Leukemia. Cancers (Basel) 2020;12(10):

Möhn N, Mahjoub S, Gutzmer R, Satzger I, Beutel G, Ivanyi P, Golpon H, Wattjes MP, Stangel M, Skripuletz T. Diagnosis and Differential Diagnosis of Neurological Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J.Oncol. 2020;2020:

Montesinos P, Roboz GJ, Bulabois CE, Subklewe M, Platzbecker U, Ofran Y, Papayannidis C, Wierzbowska A, Shin HJ, Doronin V, Deneberg S, Yeh SP, Ozcan MA, Knapper S, Cortes J, Pollyea DA, Ossenkoppele G, Giralt S, Döhner H, Heuser M, Xiu L, Singh I, Huang F, Larsen JS, Wei AH. Safety and efficacy of talacotuzumab plus decitabine or decitabine alone in patients with acute myeloid leukemia not eligible for chemotherapy: results from a multicenter, randomized, phase 2/3 study. Leukemia 2021;35(1):62-74

Odak I, Barros-Martins J, Bosnjak B, Stahl K, David S, Wiesner O, Busch M, Hoeper MM, Pink I, Welte T, Cornberg M, Stoll M, Goudeva L, Blasczyk R, Ganser A, Prinz I, Förster R, Koenecke C, Schultze-Florey CR. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. EBioMedicine 2020;57:102885

Odak I, Depkat-Jakob A, Beck M, Jarek M, Yu Y, Seidler U, David S, Ganser A, Förster R, Prinz I, Koenecke C. Donor-derived IL-17A and IL-17F deficiency triggers Th1 alloresponses and increases gut leakage during acute GVHD. PLoS One 2020;15(4):e0231222

Olbrich H, Theobald SJ, Slabik C, Gerasch L, Schneider A, Mach M, Shum T, Mamonkin M, Stripecke R. Adult and Cord Blood-Derived High-Affinity gB-CAR-T Cells Effectively React

Against Human Cytomegalovirus Infections. Hum.Gene Ther. 2020;31(7-8):423-439

Papadaki HA, Mavroudi I, Almeida A, Bux J, Cichy J, Dale DC, Donadieu J, Höglund P, Karanfilski O, Mecucci C, Palmblad J, Skokowa J, Stamatopoulos K, Touw I, Warren AJ, Welte K, Zeidler C, Dufour C. Congenital and Acquired Chronic Neutropenias: Challenges, Perspectives and Implementation of the EuNet-INNOCHRON Action. Hemasphere 2020;4(3):e406

Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, Duarte RF, Kröger N, Schoemans H, Koenecke C, Peric Z, Basak GW. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. Blood Adv. 2020;4(24):6283-6290

Pinana JL, Xhaard A, Tridello G, Passweg J, Kozijn A, Polverelli N, Heras I, Perez A, Sanz J, Berghuis D, Vazquez L, Suarez-Lledo M, Itäla-Remes M, Ozcelik T, Iturrate Basaran I, Karakukcu M, Al Zahrani M, Choi G, Cuesta Casas MA, Batlle Massana M, Viviana A, Blijlevens N, Ganser A, Kuskonmaz B, Labussiere-Wallet H, Shaw PJ, Arzu Yegin Z, Gonzalez-Vicent M, Rocha V, Ferster A, Knelange N, Navarro D, Mikulska M, de la Camara R, Styczynski J, Infectious Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH). Seasonal human coronaviruses respiratory tract infection in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J.Infect.Dis. 2020;

Poiani M, Labopin M, Battipaglia G, Beelen DW, Tischer J, Finke J, Brecht A, Forcade E, Ganser A, Passweg JR, Labussiere-Wallet H, Yakoub-Agha I, Schäfer-Eckart K, Kroeger N, Guffroy B, Ruggeri A, Esteve J, Nagler A, Mohty M. The impact of cytogenetic risk on the outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: On behalf of the acute leukemia working party (ALWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). Am.J.Hematol. 2021;96(1):40-50

Ramackers W, Rataj D, Werwitzke S, Bergmann S, Winkler M, Wünsch A, Bähr A, Wolf E, Klymiuk N, Ayares D, Tiede A. Expression of human thrombomodulin on porcine endothelial cells can reduce platelet aggregation but did not reduce activation of complement or endothelium - an experimental study. Transpl.Int. 2020;33(4):437-449

Riesner K, Cordes S, Peczynski C, Kalupa M, Schwarz C, Shi Y, Mertlitz S, Mengwasser J, van der Werf S, Peric Z, Koenecke C, Schoemans H, Duarte RF, Basak GW, Penack O. Reduced Calcium Signaling Is Associated With Severe Graft-Versus-Host Disease: Results From Preclinical Models and From a Prospective EBMT Study. Front.Immunol. 2020;11:1983

Rodriguez-Arboli E, Labopin M, Tischer J, Brecht A, Ganser A, Finke J, Blau IW, Kröger N, Kalhs P, Forcade E, Bunjes D, Spyridonidis A, Savani B, Nagler A, Mohty M. FLAMSA-Based Reduced-Intensity Conditioning versus Myeloablative Conditioning in Younger Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia with Active Disease at the Time of Allogeneic Stem Cell Transplantation: An Analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol.Blood Marrow Transplant. 2020;26(11):2165-2173

Ruiz-Garcia A, Shaik N, Lin S, Jamieson C, Heuser M, Chan G. Evaluation of the Relationship of Glasdegib Exposure and Safety End Points in Patients With Refractory Solid Tumors and Hematologic Malignancies. J.Clin.Pharmacol. 2020;

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, Greco R, Badoglio M, Labopin M, Alexander T, Kirgizov K, Rovira M, Saif M, Saccardi R, Delgado J, Peric Z, Koenecke C, Penack O, Basak G, Snowden JA. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). Front.Immunol. 2020;11:524

Schmaelter AK, Labopin M, Socie G, Itälä-Remes M, Blaise D, Yakoub-Agha I, Forcade E, Cornelissen J, Ganser A, Beelen D, Labussiere-Wallet H, Passweg J, Savani BN, Schmid C, Nagler A, Mohty M. Inferior outcome of allogeneic stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia in first complete remission as compared to de novo acute myeloid leukemia. Blood Cancer.J. 2020;10(3):26

Schmitz C, Rekowski J, Müller SP, Farsijani N, Hertenstein B, Franzius C, von Verschuer U,

La Rosee P, Freesmeyer M, Wilop S, Krohn T, Raghavachar A, Ganser A, Bengel FM, Prange-Krex G, Kroschinsky F, Kotzerke J, Giagounidis A, Dührsen U, Huttmann A. Impact of complete surgical resection on outcome in aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with immunochemotherapy. Cancer.Med. 2020;9(22):8386-8396

Schmitz C, Rekowski J, Müller SP, Hertenstein B, Franzius C, Ganser A, Bengel FM, Kroschinsky F, Kotzerke J, La Rosee P, Freesmeyer M, Hoeffkes HG, Hertel A, Behringer D, Mesters R, Weckesser M, Mahlmann S, Haberkorn U, Martens U, Prange-Krex G, Brenner W, Giagounidis A, Moeller R, Runde V, Sandmann M, Hautzel H, Wilop S, Krohn T, Dürk H, Heike M, Alashkar F, Brinkmann M, Trenn G, Wacker D, Kreisel-Bustgens C, Bernhard H, Heil G, Larisch R, Kurch L, Jöckel KH, Hoelzer D, Klapper W, Boellaard R, Dührsen U, Hüttmann A. Baseline and interim PET-based outcome prediction in peripheral T-cell lymphoma: A subgroup analysis of the PETAL trial. Hematol.Oncol. 2020;38(3):244-256

Schmoellerl J, Barbosa IAM, Eder T, Brandstoetter T, Schmidt L, Maurer B, Troester S, Pham HTT, Sagarajit M, Ebner J, Manhart G, Aslan E, Terlecki-Zaniewicz S, Van der Veen C, Hoermann G, Duployez N, Petit A, Lapillonne H, Puissant A, Itzykson R, Moriggl R, Heuser M, Meisel R, Valent P, Sexl V, Zuber J, Grebien F. CDK6 is an essential direct target of NUP98 fusion proteins in acute myeloid leukemia. Blood 2020;136(4):387-400

Slabik C, Kalbarczyk M, Danisch S, Zeidler R, Klawonn F, Volk V, Krönke N, Feuerhake F, Ferreira de Figueiredo C, Blasczyk R, Olbrich H, Theobald SJ, Schneider A, Ganser A, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Hammerschmidt W, Stripecke R. CAR-T Cells Targeting Epstein-Barr Virus gp350 Validated in a Humanized Mouse Model of EBV Infection and Lymphoproliferative Disease. Mol.Ther.Oncolytics 2020;18:504-524

Solms A, Shah A, Berntorp E, Tiede A, Iorio A, Linardi C, Ahsman M, Mancuso ME, Zhivkov T, Lissitchkov T. Direct comparison of two extended half-life PEGylated recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. Ann.Hematol. 2020;99(11):2689-2698

Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, Niittyvuopio R, Blaise D, Craddock C, Socie G, Platzbecker U, Beelen D, Milpied N, Cornelissen JJ, Ganser A, Huynh A, Griskevicius L, Giebel S, Aljurf M, Brissot E, Malard F, Esteve J, Peric Z, Baron F, Ruggeri A, Schmid C, Gilleece M, Gorin NC, Lanza F, Shouval R, Versluis J, Bug G, Floisand Y, Ciceri F, Sanz J, Bazarbachi A, Nagler A, Mohty M. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. Bone Marrow Transplant. 2020;55(6):1114-1125

Stahl K, Schmidt BMW, Hoeper MM, Skripuletz T, Möhn N, Beutel G, Eder M, Welte T, Ganser A, Falk CS, Koenecke C, David S. Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. J.Crit.Care 2020;57:124-129

Stelling E, Ricke-Hoch M, Erschow S, Hoffmann S, Bergmann AK, Heimerl M, Pietzsch S, Battmer K, Haase A, Stapel B, Scherr M, Balligand JL, Binah O, Hilfiker-Kleiner D. Increased prostaglandin-D2 in male STAT3-deficient hearts shifts cardiac progenitor cells from endothelial to white adipocyte differentiation. PLoS Biol. 2020;18(12):e3000739

Stengel A, Shahswar R, Haferlach T, Walter W, Hutter S, Meggendorfer M, Kern W, Haferlach C. Whole transcriptome sequencing detects a large number of novel fusion transcripts in patients with AML and MDS. Blood Adv. 2020;4(21):5393-5401

Theobald SJ, Kreer C, Khailaie S, Bonifacius A, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Mach M, Backovic M, Ballmaier M, Koenig J, Olbrich H, Schneider A, Volk V, Danisch S, Gieselmann L, Ercanoglu MS, Messerle M, Kaisenberg CV, Witte T, Klawonn F, Meyer-Hermann M, Klein F, Stripecke R. Repertoire characterization and validation of gB-specific human IgGs directly cloned from humanized mice vaccinated with dendritic cells and protected against HCMV. PLoS Pathog. 2020;16(7):e1008560

Thome CH, Ferreira GA, Pereira-Martins DA, Dos Santos GA, Ortiz CA, de Souza LEB, Sobral LM, Silva CLA, Scheucher PS, Gil CD, Leopoldino AM, Silveira DRA, Coelho-Silva JL, Traina F, Koury LC, Melo RAM, Bittencourt R, Pagnano K, Pasquini R, Nunes EC, Fagundes EM, Gloria ABF, Kerbauy FR, Chauffaille ML, Keating A, Tallman MS, Ribeiro RC, Dillon R, Ganser A, Löwenberg B, Valk P, Lo-Coco F, Sanz MA, Berliner N, Faca VM, Rego EM. NTAL is associated with treatment outcome, cell proliferation and differentiation in acute promyelocytic leukemia. Sci.Rep. 2020;10(1):10315

Tiede A, Abdul Karim F, Jimenez-Yuste V, Klamroth R, Lejniece S, Suzuki T, Groth A, Santagostino E. Factor VIII activity and bleeding risk during prophylaxis for severe hemophilia A: a population pharmacokinetic model. Haematologica 2020;

Tiede A, Bonanad S, Santamaria A, Goldmann G, Canaro M, Palomero A, Frade LJG, Eduardo Megias-Vericat J, Martinez F, Garcia Candel F, Jimenez Yuste V, Sparber-Sauer M, Halimeh S, Adolf D, Hukauf M, Reichmann J, Oldenburg J. Quality of electronic treatment records and adherence to prophylaxis in haemophilia and von Willebrand disease: Systematic assessments from an electronic diary. Haemophilia 2020;26(6):999-1008

Tosetto A, Badiee Z, Baghaipour MR, Baroncini L, Battle J, Berntorp E, Bodo I, Budde U, Castaman G, Eikenboom JCJ, Eshghi P, Ettorre C, Goodeve A, Goudemand J, Hay CRM, Hoorfar H, Karimi M, Keikhaei B, Lassila R, Leebeek FWG, Lopez Fernandez MF, Mannucci PM, Mazzucconi MG, Morfini M, Oldenburg J, Peake I, Parra Lopez R, Peyvandi F, Schneppenheim R, Tiede A, Toogeh G, Trossaert M, Zekavat O, Zetterberg EMK, Federici AB. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: Results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. J.Thromb.Haemost. 2020;18(9):2145-2154

Volk V, Theobald SJ, Danisch S, Khailaie S, Kalbarczyk M, Schneider A, Bialek-Waldmann J, Krönke N, Deng Y, Eiz-Vesper B, Dragon AC, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Keck J, Meyer-Hermann M, Klawonn F, Hammerschmidt W, Delecluse HJ, Münz C, Feuerhake F, Stripecke R. PD-1 Blockade Aggravates Epstein-Barr Virus(+) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Humanized Mice Resulting in Central Nervous System Involvement and CD4(+) T Cell Dysregulations. Front.Oncol. 2021;10:614876

Vollack-Hesse N, Oleshko O, Werwitzke S, Solecka-Witulska B, Kannicht C, Tiede A. Recombinant VWF Fragments Improve Bioavailability of Subcutaneous Factor VIII in Hemophilia A Mice. Blood 2021;137(8):1072-1081

Voso MT, Larson RA, Jones D, Marcucci G, Prior T, Krauter J, Heuser M, Lavorgna S, Nomdedeu J, Geyer SM, Walker A, Wei AH, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte TM, Jansen JH, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Schlenk RF, Ganser A, Amadori S, Cheng Y, Chen Y, Pallaud C, Du L, Piciocchi A, Ehninger G, Byrd J, Thiede C, Döhner K, Stone RM, Döhner H, Bloomfield CD, Lo-Coco F. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial. Blood Adv. 2020;4(19):4945-4954

Wehner JE, Boehne M, David S, Brand K, Tiede A, Bikker R. Activated Clotting Time (ACT) for Monitoring of Low-Dose Heparin: Performance Characteristics in Healthy Adults and Critically Ill Patients. Clin.Appl.Thromb.Hemost. 2020;26:

Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, Selleslag D, Sandhu I, Turgut M, Giai V, Ofran Y, Kizil Cakar M, Botelho de Sousa A, Rybka J, Frairia C, Borin L, Beltrami G, Cermak J, Ossenkoppele GJ, La Torre I, Skikne B, Kumar K, Dong Q, Beach CL, Roboz GJ, QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N.Engl.J.Med. 2020;383(26):2526-2537

Weinhäuser I, Pereira-Martins DA, Ortiz C, Silveira DR, Simões LAA, Bianco TM, Araujo CL, Koury LC, Melo RAM, Bittencourt RI, Pagnano K, Pasquini R, Nunes EC, Fagundes EM, Gloria AB, Kerbauy F, Chauffaille ML, Keating A, Tallman MS, Ribeiro RC, Dillon R, Ganser A, Löwenberg B, Valk P, Lo-Coco F, Sanz MA, Berliner N, Ammatuna E, Lucena-Araujo AR, Schuringa JJ, Rego EM. Reduced SLIT2 is Associated with Increased Cell Proliferation and Arsenic Trioxide Resistance in Acute Promyelocytic Leukemia. Cancers (Basel) 2020;12(11):

Weissinger EM, Metzger J, Schleuning M, Schmid C, Messinger D, Beutel G, Wagner-Drouet EM, Schetelig J, Baurmann H, Rank A, Stolzl F, Schäfer-Eckart K, Westphal K, Bethge W, von Harsdorf S, Bunjes DW, Heidenreich D, Klein S, Holler E, Kreipe HH, Jonigk D, Türüchanow I, Raad J, Papkalla A, von der Leyen H, Hambach L, Hamwi I, Ehrlich S, Krauter J, Stadler M, Ganser A. A multicenter prospective, randomized, placebo-controlled phase II/III trial for preemptive acute graft-versus-host disease therapy. Leukemia 2020;

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human

mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Yu P, Lan H, Song X, Pan Z. High Expression of the SH3TC2-DT/SH3TC2 Gene Pair Associated With FLT3 Mutation and Poor Survival in Acute Myeloid Leukemia: An Integrated TCGA Analysis. Front.Oncol. 2020;10:829

Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, Szer J, Wagner EM, Zuckerman T, Mahuzier B, Xu J, Wilke C, Gandhi KK, Socie G, REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. N.Engl.J.Med. 2020;382(19):1800-1810

Übersichtsarbeiten

Cortes JE, Candoni A, Clark RE, Leber B, Montesinos P, Vyas P, Zeidan AM, Heuser M. Selection and management of older patients with acute myeloid leukemia treated with glasdegib plus low-dose cytarabine: expert panel review. Leuk.Lymphoma 2020;61(14):3287-3305

Goebell PJ, Ivanyi P, Bedke J, Bergmann L, Berthold D, Boegemann M, Busch J, Doehn C, Krege S, Retz M, Amsberg GV, Grimm MO, Gruenwald V. Consensus paper: current state of first- and second-line therapy in advanced clear-cell renal cell carcinoma. Future Oncol. 2020;16(29):2307-2328

Koenig J, Theobald SJ, Stripecke R. Modeling Human Cytomegalovirus in Humanized Mice for Vaccine Testing. Vaccines (Basel) 2020;8(1):

Miller K, Bergmann L, Doehn C, Grünwald V, Gschwend JE, Ivanyi P, Keilholz U, Kuczyk MA. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Aktuelle Urol. 2020;51(6):572-581

Penack O, Koenecke C. Complications after CD19+ CAR T-Cell Therapy. Cancers (Basel) 2020;12(11):

Stenzinger A, van Tilburg CM, Tabatabai G, Länger F, Graf N, Griesinger F, Heukamp LC, Hummel M, Klingebiel T, Hettmer S, Vokuhl C, Merkelbach-Bruse S, Overkamp F, Reichardt P, Scheer M, Weichert W, Westphalen CB, Bokemeyer C, Ivanyi P, Loges S, Schirmacher P, Wörmann B, Bielack S, Seufferlein TTW. Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen. Pathologe 2021;42(1):103-115

Stripecke R, Münz C, Schuringa JJ, Bissig KD, Soper B, Meeham T, Yao LC, Di Santo JP, Brehm M, Rodriguez E, Wege AK, Bonnet D, Guionaud S, Howard KE, Kitchen S, Klein F, Saeb-Parsy K, Sam J, Sharma AD, Trumpp A, Trusolino L, Bult C, Shultz L. Innovations, challenges, and minimal information for standardization of humanized mice. EMBO Mol.Med. 2020;12(7):e8662

Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. Curr.Treat. Options Oncol. 2020;21(8):66

Tiede A. Critical Bleeding in Acquired Hemophilia A: Bypassing Agents or Recombinant Porcine Factor VIII?. Hamostaseologie 2020;

Tiede A, Alberio L. The Art of Detecting Antibodies against Factor VIII. Hamostaseologie 2020;40(4):485-490

Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Di Minno G, d'Oiron R, Salaj P, Jimenez-Yuste V, Huth-Kühne A, Giangrande P. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica 2020;105(7):1791-1801

Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knöbl P. Should Emicizumab Be Used in Patients with Acquired Hemophilia A?. J.Thromb. Haemost. 2021;19(3):637-644

Tiede A, Zieger B, Lisman T. Acquired bleeding disorders. Haemophilia 2021;27(Suppl.3):5-13

Weissinger EM, Basilio-Queiros D, Metzger J, Bieling LM, Ganser A. Proteomics for hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev.Proteomics 2020;17(3):201-206

Promotionen

Basílio Q, Débora T (PhD Immunology M.Sc.): Reconstitution of innate immunity in the context of complications after hematopoietic stem cell transplantation.

Gupta C (PhD Molecular Medicine M.Tech. Bioscience and Bioengineering): Mechanistic and therapeutic insights into IDH1 mutant acute myeloid leukemia.

Mintzas KM (PhD M.Sc.): Genetic dependencies in acute myeloid leukemia revealed by a functional in vivo screening.

Mohanty S (M.Sc., PhD): Pathophysiology and treatment of NUP98-NSD1 acute myeloid leukemia.

Perlov A (Dr. med.): Study of the effects of miRNA-mediated BCL11A knockdown and gamma-globin induction in sickle cell anemia evaluation of a lentiviral system with tetracycline-inducible, dosage-dependent transgene expression.

Schoenherr C (Dr. rer. nat.): Aberrant protein expression upon stable RUNX1-ETO silencing in t(8;21) positive cell lines.

Schünemann CR (Dr. med. dent.): The E3 ligase itch is a novel positive regulator of mesenchymal stem cells.

Selich A (Dr. rer. nat): Lentiviral genetic barcoding for functional characterization of human umbilical cord derived mesenchymal stromal cells.

Sellmann L (Dr. med.): Hochsensitive Chimärismusanalyse zur frühzeitigen Detektion von Leukämierezidiven und Therapiesteuerung nach allogener Stammzelltransplantation.

Theobald SJ (Dr. rer. nat. M.Sc.): Modeling human cytomegalovirus infections in humanized mice for preclinical development of novel cellular and antibody-based therapies.

Varanasi PR (Dr. rer. nat.): Immune response against human cytomegalovirus in the context of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Winckler L (Dr. med.): Entwicklung einer Screeningmethode zur funktionellen Charakterisierung mutierter Gene bei chronischer myelomonozytärer Leukämie.

Stipendien

Lale Bayir (KlinStrucMed): Hochauflösende Immunzellphänotypisierung von CAR-T-Zellen als möglicher Biomarker für den Behandlungserfolg

Ruth Sikora (DZIF): Hochauflösende Immunzellphänotypisierung von zelltherapeutischen Produkten als möglicher Biomarker für den Behandlungserfolg bei Patienten nach Zelltherapie

Yankai Xiao (REBIRTH): Deciphering regulatory T cell specificity after allogeneic stam cell transplantation

Wissenschaftspreis

Thol, Felicitas (Prof. Dr.): Best Paper Award der Deutschen José Carreras-Stiftung

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Beutel, Gernot (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutschland, Gründungsmitglied; Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Deutschland, Gründungsmitglied; Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Deutschland, Beirat; Deutsch-Österreichische Initiative "Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients (iCHOP)", Deutschland, Gründungsmitglied; Europäische Gesellschaft für Hämatologie, Deutschland, Mitglied; Forschungskommission, Deutschland, Beirat

Ganser, Arnold (Prof. Dr.): German Leukemia Network, Deutschland, Vorstand; Annals of Hematology, Deutschland, aktive Mitarbeit in einem Editorial Board, Editor-in-Chief; Transfusion Committee der Deutschen Bundesärztekammer, Deutschland, Mitglied; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group (AMLSG), Deutschland/Österreich, Chairman; Consortium Acute Leukemia of the American Society 'Society of Hematology', Vereinigte Staaten von Amerika, Chairman; Leukemia Section of the Swiss Cooperative Group of Cancer Research, Schweiz, Mitglied; Committee der Early Detection of Cancer der Deutschen Krebshilfe, Deutschland, Mitglied; Executive Committee of the American Society of Hematology, Vereinigte Staaten von Amerika, Councillor = Beirat;

Ivanyi, Philipp (PD Dr.): DKG, Deutschland, Mitglied

Könecke, Christian (Prof. Dr.): Center for Individualized Infection Medicine (CIIM) der MHH, Deutschland, Mitglied; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Deutschland, Mitglied; European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Europäische Union, Vorsitzende/r; Frontiers of Immunology, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Post Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD)-Studiengruppe e.V., unbekannt, Mitglied

Schwarzer, Adrian (Dr. Dr.): Scientific Advisory Board, Fa. Bantam Pharmaceutical LLC, New York, NY 10022, Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied

Stripecke, Renata (Prof. Dr.): Cancer Gene Therapy, Vereinigte Staaten von Amerika, Co-Editor; Educational Committee der

American Society of Gene and Cell Therapy, Vereinigte Staaten von Amerika, Beirat

Thol, Felicitas (Prof. Dr.): Deutsche MDS-Studiengruppe, Deutschland, Mitglied; Global Research Award Subcommittee der American Society of Hematology (ASH), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied

Zeidler, Cornelia (Dr.): COST Action EuNet-Innochron, Europäische Union, Mitglied; GPOH-Langzeitbeobachtungsstudie schwere chronische Neutropenie, Deutschland, Leitung; SWG Gran & CBMFSD (Scientific Working Group on Granulocytes and Congenital Bone Marrow Failur Syndromes) / European Haematology Association (EHA), Europäische Union, Mitglied

Patente

Stripecke, Renata (Prof. Dr.): Chimeric antigen receptor and CAR-T cells that bind a herpes virus antigen; Induced dendritic cells and uses thereof

Institut Experimentelle Hämatologie

Direktor: Prof. Dr. Dr. Axel Schambach

Tel.: 0511-532 6067 • E-Mail: Schambach.Axel@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-experimentelle-haematologie

Keywords: Gen- und Zelltherapie, Stammzellen, Immuntherapien, Vektoren, Genediting, Vektortargeting, Transplantation

Forschungsprofil

Das Institut für Experimentelle Hämatologie wurde im April 2006 als Forschungseinrichtung in Ergänzung zu den klinisch-hämatologischen Abteilungen der MHH gegründet. Im Zentrum unseres Forschungsinteresses steht die Entwicklung innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze zur Behandlung ererbter und erworbener genetisch-bedingter Erkrankungen. Gerade in der jüngeren Vergangenheit konnte das Potential zell- und genbasierter Therapieansätze eindrucksvoll gezeigt werden. Beispiele hierfür sind die Behandlung von Kinder mit schweren Immundefekten und metabolischen Erkrankungen sowie die Applikation von CAR-T- und -NK-Zellen für Immuntherapien bei onkologischen Erkrankungen. Um zell- und/oder genbasierte Therapieansätze für weitere Erkrankungen anwendbar zu machen, bzw. die bestehenden Konzepte noch effizienter und sicherer zu gestalten, entwickeln wir Genfähren (Vektoren), die für die jeweilige Anwendung optimiert wurden. Hierzu führen wir eine detaillierte Analyse der Wechselwirkungen zwischen Genfähren (Vektoren) und ihren Zielzellen durch und adaptieren das System entsprechend. Neben „rational- design"-basierten Ansätzen, stehen uns high throughput Selektionsverfahren zu Verfügung, um anwendungszuge- schnittene Vektoren zu entwickeln. Im Bereich der Zell-basierten Ansätze liegt unser Schwerpunkt auf der Analyse der Stammzellbiologie und -reprogrammierung sowie der Analyse ausgewählter Mechanismen der Leukämogenese. Die Entwicklung neuartiger Strategien zum therapeutischen Zell- und Gentargeting sind als weitere Forschungsfelder in den letzten Jahren hinzugekommen. Sie ermöglichen die Entwicklung von Vektoren, die einen deutlich effizienteren und zielzellselektiven Gentransfer ex vivo und in vivo vermitteln (Zelltargeting) sowie den gerichteten Einbau der therapeutischen Nukleinsäure an einen Ort der Wahl (Gentargeting und Genediting). Sowohl die von unserem Institut entwickelten Vektoren als auch die experimentellen Verfahren zur Analyse und Verbesserung der Vektorsicherheit werden sowohl an der MHH als auch in Kooperation mit nationalen und internationalen Partners außerhalb der MHH genutzt und finden schon in klinischen Gentherapiestudien Verwendung. Seit 2015 verstärkt Frau Prof. Dr. Hildegard Büning (vormals Universität zu Köln) das Team als berufene Professorin für die Themen Infektionsbiologie und Gentransfer die Abteilung. Durch sie wurde zudem das Repertoire an Gentransfersystemen, die unser Institut entwickelt und innerhalb von Kooperationen bereitstellt, um die AAV-Vektor- und Zelltargeting-Plattformen erweitert. Weitere Arbeitsgruppenleiter sind Dr. Johann Meyer (Signalbiologie; Kontrolle des Zellschicksals über künstliche Rezeptoren), Dr. Michael Morgan (Onkogenese durch Ras und verwandte Signalwege), Dr. Melanie Galla (Transiente Genvektortechnologien auf der Basis von Retroviren), Dr. Olga Kustikova (Regulierte Vektoren zur Erfassung von Transkriptionsfaktornetzwerken), Prof. Dr. Nico Lachmann (Innovative Zelltransplantate und iPSC), Dr. Michael Rothe (Vektorsicherheit und Genotoxizität), Dr. Tobias Mätzig (Untersuchungen zur funktionellen Heterogenität in der Hämatopoese), Prof. Dr. Thomas Moritz (Gentherapie von angeborenen Erkrankungen, Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen in Blutzellen), Dr. Adrian Schwarzer (Leukämiebiologie und -Therapie) und Prof. Dr. Axel Schambach (retrovirale Vektorbiologie; Genvektorentwicklung zur

Korrektur monogenetischer und erworbener Erkrankungen; Stammzellreprogrammierung). Unser Institut ist in nationale Netzwerke (DG-GT, GSCN) sowie internationale Netzwerke (ESGCT, ASGCT, TAGTR) zur Gen- und Zelltherapie eingebettet.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Development of non-immunogenicc cargo-enhanced (NICE) AAV vectors

Gentherapieansätze mit patienteneigenen Zellen haben sich als wirksames Mittel zur Behandlung verschiedener genetischer, maligner und infektiöser Krankheiten erwiesen. Um jedoch die bedürftigsten Bevölkerungsgruppen zu erreichen, müssen die Behandlungen für eine direkte in vivo Verabreichung entwickelt werden. Die Isolierung der Zielzellpopulationen, die ex vivo Kultivierung und die genetische Manipulation mit anschließender Transplantation können nur in spezialisierten Behandlungszentren durchgeführt werden, die über Labore zur Zellmanipulation verfügen oder eng mit ihnen zusammenarbeiten. Ein Beispiel ist Strimvelis. Das von der EMA zugelassene Medikament zur Behandlung von Patienten mit ADA-SCID, einem schweren primären Immundefekt, beruht auf der ex vivo Manipulation von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC) durch gammaretrovirale Vektoren, gefolgt von einer Stammzelltransplantation. Ein solches Szenario ist jedoch weder in den Entwicklungsländern noch anderswo als breit anwendbare Behandlung für Patienten denkbar. Daher schlagen wir hier vor, einzigartige Adeno-assoziierte Virus (AAV)-Vektorvarianten zu entwickeln, die nach intravenöser Verabreichung, d.h. im Rahmen eines in vivo Gentherapieansatzes, auf HSPC zielen. Da sich solche Varianten in ihren Kapsiden von Wildtyp-AAV unterscheiden, wird erwartet, dass diese Varianten von bereits existierenden Antikörpern weniger effizient erkannt werden. Sobald sie entwickelt sind, werden wir diese Werkzeuge einsetzen, um Genome Editing und Genadditionsstrategien zu entwickeln. Perspektivisch liefert dieses Projekt wichtige Grundlagen für die Etablierung eines neuartigen therapeutischen Ansatzes.

» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Förderung: BMGF Bill and Melinda Gates Foundation

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

AAV Kapside. Leere AAV Kapside herstellen und aufreinigen.

» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Förderung: Progen Biotechnik GmbH

Accelerating research & development for therapies

» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.)

Artificial bone marrow niche for iPSC-based in vitro modeling of engraftment and maintenance of hematopoietec stem cells

» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Aufklärung der Wirkung von BTM3528 auf eIF2a

» Projektleitung: Schwarzer, Adrian (Dr. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Autophagie- und epigenetisch-vermittelte Kontrolle von rAAV Vektor-mediierten Gentherapieansätzen in der Leber

» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.)

Charakterisierung von epitranskriptomischen Onkogennetzwerken in akuten T-Zell Leukämien mittels funktioneller Genomik

» Projektleitung: Schwarzer, Adrian (Dr. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Comparative analysis of immune modulatory activities of chemotherapeutics for the development of an Adeno-associated virus (AAV)-vector based in-situ cancer vaccine.

» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Förderung: Universität Leipzig

Deep Conditioning using CRISPR edited T cells
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.)

Entwicklung einer auf Adeno-assoziierten Virus (AAV) Vektoren basierenden Vakzine gegen Asparaginyl Endopeptidase (AEP) zur Eliminierung von Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM) und Tumorzellen
» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Förderung: Wilhelm Sander Stiftung

envelopped AAV: a nover all in one gene transfer system
» Projektleitung: Rossi, Axel (Dr.)

From iPSC-Macrophage Biology Towards Regenerative Therapies Targeting Respiratory Infections - iPSC2Therapy
» Projektleitung: Lachmann, Nico (Prof. Dr.); Förderung: European Research Council

GD2-IL 18CART - Klinische Phase I-Studie der Sicherheit, Dosisfindung und Machbarkeit einer adoptiven T-Zell-Therapie mit GD2-IL 18 CART bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierten oder refraktären GD2-positiven soliden Tumoren - Teilprojekt in vitro Experimente
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.)

Gene therapy of inherited and acquired hearing loss (iHEAR)
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: European Research Council

Generating immunomodulatory macrophages for tissue repair and regeneration
» Projektleitung: Ackermann, Mania (Dr.)

Generation of iPSC- derived regulatory macrophages (iMacreg) enabling transplantation tolerance.
» Projektleitung: Lachmann, Nico (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Genetically modified regulatory T cells for the treatment of refractory intestinal graft-versus-host-disease (GvHD)
» Projektleitung: Morgan, Michael (PD Dr.)

Graduate School Scholarshlp programme • Programm zur Förderung ausländischer Doktorandinnen und Doktoranden in strukturierten Promotionsprogrammen, 2017
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V. (DAAD

Herstellung SARS-CoV-2 neutralisierender monoklonaler Antikörper aus rekonvaleszenten COVID-19 Patienten
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.)

Im Rahmen des von Claudia von Schilling Stiftungs Projektes geförderten Immunonkologischen Zentrums (heisst jetzt ICOG, Projekt, Hämao/Onko, Derma/Neuro) soll eine ärztliche Koordinationsstelle eingerichtet werden. Die Förderung kommt von den Freunden der MHH für eine 50% TE, 1 Jahr 50% TVÄ3, Stufe 1). Prof. Heier Leiter des CCCs ist hier Ansprechpartner
» Projektleitung: Ivanyi, Philipp (PD Dr.)

Improved gene therapy vectors for alphagalactosidase A (GLA) with higher expression (LV3) and their validation
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: AVROBIO Inc.

In-vitro Generierung von modifizierten Thrombozyten mit erweiterter Funktionalität aus induzierten pluripotenten Stammzellen
» Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

IVIM Assays MSKCC
» Projektleitung: Rothe, Michael (Dr.)

IVIM Assays und VCN Messungen Univerität Lund
» Projektleitung: Rothe, Michael (Dr.); Förderung: Universität Lund

IVIM_Siler_p47
» Projektleitung: Rothe, Michael (Dr.)

Kombination gerichteter dual-spezifischer NK-Zellen mit Checkpointinhibitoren zur verbesserten Wirkung gegen resistente Kopf-Hals-Tumoren und Tumorstammzellen
» Projektleitung: Morgan, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Lentiviral gene therapy approach for malignent osteopetrosis
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Rocket Pharmaceuticals, Ltd.

Messung von EGFR-Liganden am EXPAND Studienkollektiv
» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.)

Novel gene therapy-based immunotherapeutic strategies to target breast cancer
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.)

IVIM Assays Thrasher p47-CGD
» Projektleitung: Rothe, Michael (Dr.)

Plan for generation of stable alpha-retroviral producer clones for AVROBIO's disease indications
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.)

Pluripotent stem cell-based macrophage bioprocess development
» Projektleitung: Lachmann, Nico (Prof. Dr.); Förderung: Novo Nordisk Pharma GmbH

Preclinical in vivo non-human primate study of comined treatment strategries
» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.)

Preclinical safety assessment of lentiviral vectors using the in vitro immortalization (IVIM) assay, the Surrogate Assay for Genotoxicity Assessment (SAGA) and Integration site analysis (ISA) of gene-modified cells using the INSPIIRED.
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.)

P1Gene therapy for Gaucher using a THREE plasmid system, P2Gene Therapy for Gaucher, Pompe, Cystinosis and GBA-Parkinson´s Disease (GBA-PD), P4Lentiviral vector pseudotyped with a new envelope variant.
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: AVROBIO Inc.

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung. Alpharetroviral-mediated cell modification for regenerative gene therapy.
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung. Genetically enhanced iPSC-derived macrophages (iMAC) for regenerative and corrective gene and cell therapy.
» Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr.)

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung. Optimimizing liver-directed in vivo gene therapy.
» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung. Swapping the Pulmonary Immunity (SwaPI) to regenerate a malfunctional alveolar macrophage cell pool.
» Projektleitung: Lachmann, Nico (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Regenerative processes in chronic obstructive lung diseases
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.)

Regenerative processes in chronic obstructive lung diseases.
» Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.)

Stem-cell based gene therapy for recombination deficient SCID (RECOMB)
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: European Commission

TTU 04.815_00: Targeting HIV integration sites für long term remission and cure (ehemals TTU 04.803)
» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

Tumorgewebe-spezifische Erhöhung der Spiegel von Therapeutika und MRT-Kontrastmittel durch iRGD im Hepatozellulären Karzinom
» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Deutsche Krebshilfe

UHN Fabry Trial
» Projektleitung: Rothe, Michael (Dr.)

Verbundprojekt: iMACnet - Genetisch korrigierte iPS Zellen-abgeleitete Makrophagen (i-MAC) für innovative gentherapeutische Strategien, Koordination und Teilprojekte 2, 3, 4
» Projektleitung: Lachmann, Nico (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Verbundprojekt: iMACnet - Genetisch korrigierte iPS Zellen-abgeleitete Makrophagen (i-MAC) für innovative gentherapeutische Strategien, Koordination und Teilprojekte 2, 3, 4
» Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Verbundprojekt: iMACnet - Teilprojekt 2: Development of genetic safety Switches and their validation
» Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Viral Vector Development
» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Förderung: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Originalpublikationen

Ackermann M, Haake K, Kempf H, Kaschutnig P, Weiss AC, Nguyen AHH, Abeln M, Merkert S, Kühnel MP, Hartmann D, Jonigk D, Thum T, Kispert A, Milsom MD, Lachmann N. A 3D iPSC-differentiation model identifies interleukin-3 as a regulator of early human hematopoietic specifi-

cation. Haematologica 2021;106(5):1354-1367

Brendel C, Negre O, Rothe M, Guda S, Parsons G, Harris C, McGuinness M, Abriss D, Tsytsykova A, Klatt D, Bentler M, Pellin D, Christiansen L, Schambach A, Manis J, Trebeden-Negre H, Bonner M, Esrick E, Veres G, Armant M, Williams DA. Preclinical Evaluation of a Novel Lentiviral Vector Driving Lineage-Specific BCL11A Knockdown for Sickle Cell Gene Therapy. Mol.Ther.Methods Clin.Dev. 2020;17:589-600

Brinkert K, Hedtfeld S, Burhop A, Gastmeier R, Gad P, Wedekind D, Kloth C, Rothschuh J, Lachmann N, Hetzel M, Jirmo AC, Lopez-Rodriguez E, Brandenberger C, Hansen G, Schambach A, Ackermann M, Tümmler B, Munder A. Rescue from Pseudomonas aeruginosa airway infection via stem cell transplantation. Mol.Ther. 2021;29(3):1324-1334

Brown RJP, Tegtmeyer B, Sheldon J, Khera T, Anggakusuma, Todt D, Vieyres G, Weller R, Joecks S, Zhang Y, Sake S, Bankwitz D, Welsch K, Ginkel C, Engelmann M, Gerold G, Steinmann E, Yuan Q, Ott M, Vondran FWR, Krey T, Ströh LJ, Miskey C, Ivics Z, Herder V, Baumgärtner W, Lauber C, Seifert M, Tarr AW, McClure CP, Randall G, Baktash Y, Ploss A, Thi VLD, Michailidis E, Saeed M, Verhoye L, Meuleman P, Goedecke N, Wirth D, Rice CM, Pietschmann T. Liver-expressed Cd302 and Cr1l limit hepatitis C virus cross-species transmission to mice. Sci.Adv. 2020;6(45):

Craig-Mueller N, Hammad R, Elling R, Alzubi J, Timm B, Kolter J, Knelangen N, Bednarski C, Gläser B, Ammann S, Ivics Z, Fischer J, Speckmann C, Schwarz K, Lachmann N, Ehl S, Moritz T, Henneke P, Cathomen T. Modeling MyD88 Deficiency In Vitro Provides New Insights in Its Function. Front.Immunol. 2020;11:608802

Dahlmann J, Sahabian A, Drick N, Haase A, Göhring G, Lachmann N, Ringshausen FC, Welte T, Martin U, Olmer R. Generation of two hiPSC lines (MHHi016-A, MHHi016-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous 5 bp duplication (c.248_252dup (p.Gly85Cysfs*11)) in exon 1 of the CCNO gene. Stem Cell.Res. 2020;46:101850

Dilger N, Neehus AL, Grieger K, Hoffmann A, Menssen M, Ngezahayo A. Gap Junction Dependent Cell Communication Is Modulated During Transdifferentiation of Mesenchymal Stem/Stromal Cells Towards Neuron-Like Cells. Front.Cell.Dev.Biol. 2020;8:869

Dragon AC, Zimmermann K, Nerreter T, Sandfort D, Lahrberg J, Klöss S, Kloth C, Mangare C, Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Uchanska-Ziegler B, Abken H, Schambach A, Hudecek M, Eiz-Vesper B. CAR-T cells and TRUCKs that recognize an EBNA-3C-derived epitope presented on HLA-B*35 control Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferation. J.Immunother.Cancer. 2020;8(2):e000736

Drick N, Dahlmann J, Sahabian A, Haase A, Göhring G, Lachmann N, Ringshausen FC, Welte T, Martin U, Olmer R. Generation of two human induced pluripotent stem cell lines (MHHi017-A, MHHi017-B) from a patient with primary ciliary dyskinesia carrying a homozygous mutation (c.7915C> T [p.Arg2639*]) in the DNAH5 gene. Stem Cell.Res. 2020;46:101848

Drutman SB, Mansouri D, Mahdaviani SA, Neehus AL, Hum D, Bryk R, Hernandez N, Belkaya S, Rapaport F, Bigio B, Fisch R, Rahman M, Khan T, Al Ali F, Marjani M, Mansouri N, Lorenzo-Diaz L, Emile JF, Marr N, Jouanguy E, Bustamante J, Abel L, Boisson-Dupuis S, Beziat V, Nathan C, Casanova JL. Fatal Cytomegalovirus Infection in an Adult with Inherited NOS2 Deficiency. N.Engl.J.Med. 2020;382(5):437-445

Garcia-Perez L, van Eggermond M, van Roon L, Vloemans SA, Cordes M, Schambach A, Rothe M, Berghuis D, Lagresle-Peyrou C, Cavazzana M, Zhang F, Thrasher AJ, Salvatori D, Meij P, Villa A, Van Dongen JJM, Zwaginga JJ, van der Burg M, Gaspar HB, Lankester A, Staal FJT, Pike-Overzet K. Successful Preclinical Development of Gene Therapy for Recombinase-Activating Gene-1-Deficient SCID. Mol.Ther.Methods Clin.Dev. 2020;17:666-682

Gödecke N, Riedel J, Herrmann S, Behme S, Rand U, Kubsch T, Cicin-Sain L, Hauser H, Köster M, Wirth D. Synthetic rewiring and boosting type I interferon responses for visualization and counteracting viral infections. Nucleic Acids Res. 2020;48(20):11799-11811

Grasedieck S, Ruess C, Krowiorz K, Lux S, Pochert N, Schwarzer A, Klusmann JH, Jongen-Lavrencic M, Herold T, Bullinger L, Pollack JR, Rouhi A, Kuchenbauer F. The long non-coding RNA Cancer Susceptibility 15 is induced by Isocitrate Dehydrogenase mutations and maintains an

immature phenotype in adult acute myeloid leukemia. Haematologica 2020;105(9):e448-e453

Haake K, Neehus AL, Buchegger T, Kühnel MP, Blank P, Philipp F, Oleaga-Quintas C, Schulz A, Grimley M, Goethe R, Jonigk D, Kalinke U, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Bustamante J, Lachmann N. Patient iPSC-Derived Macrophages to Study Inborn Errors of the IFN-gamma Responsive Pathway. Cells 2020;9(2):

Haake K, Wüstefeld T, Merkert S, Lüttge D, Göhring G, Auber B, Baumann U, Lachmann N. Human STAT1 gain-of-function iPSC line from a patient suffering from chronic mucocutaneous candidiasis. Stem Cell.Res. 2020;43:101713

Hahn K, Pollmann L, Nowak J, Nguyen AHH, Haake K, Neehus AL, Waqas SFH, Pessler F, Baumann U, Hetzel M, Casanova JL, Schulz A, Bustamante J, Ackermann M, Lachmann N. Human Lentiviral Gene Therapy Restores the Cellular Phenotype of Autosomal Recessive Complete IFN-gammaR1 Deficiency. Mol. Ther.Methods Clin.Dev. 2020;17:785-795

Ha TC, Stahlhut M, Rothe M, Paul G, Dziadek V, Morgan M, Brugman M, Fehse B, Kustikova O, Schambach A, Baum C. Multiple Genes Surrounding Bcl-xL, a Common Retroviral Insertion Site, Can Influence Hematopoiesis Individually or in Concert. Hum.Gene Ther. 2020;

Hoffmann D, Kuehle J, Lenz D, Philipp F, Zychlinski D, Lachmann N, Moritz T, Steinemann D, Morgan M, Skokowa J, Klein C, Schambach A. Lentiviral gene therapy and vitamin B3 treatment enable granulocytic differentiation of G6PC3-deficient induced pluripotent stem cells. Gene Ther. 2020;27(6):297-306

Hollmann J, Brecht J, Goetzke R, Franzen J, Selich A, Schmidt M, Eipel M, Ostrowska A, Hapala J, Fernandez-Rebollo E, Muller-Newen G, Rothe M, Eggermann T, Zenke M, Wagner W. Genetic barcoding reveals clonal dominance in iPSC-derived mesenchymal stromal cells. Stem Cell.Res.Ther. 2020;11(1):105

Jäger B, Klatt D, Plappert L, Golpon H, Lienenklaus S, Barbosa PD, Schambach A, Prasse A. CXCR4/MIF axis amplifies tumor growth and epithelial-mesenchymal interaction in non-small cell lung cancer. Cell.Signal. 2020;73:109672

Klatt D, Ha TC, Schinke M, Selich A, Lieske A, Dahlke J, Morgan M, Maetzig T, Schambach A. Competitive sgRNA Screen Identifies p38 MAPK as a Druggable Target to Improve HSPC Engraftment. Cells 2020;9(10):2194

Kloos A, Mintzas K, Winckler L, Gabdoulline R, Alwie Y, Jyotsana N, Kattre N, Schottmann R, Scherr M, Gupta C, Adams FF, Schwarzer A, Heckl D, Schambach A, Imren S, Humphries RK, Ganser A, Thol F, Heuser M. Effective drug treatment identified by in vivo screening in a transplantable patient-derived xenograft model of chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia 2020;34(11):2951-2963

Lange L, Hoffmann D, Schwarzer A, Ha TC, Philipp F, Lenz D, Morgan M, Schambach A. Inducible Forward Programming of Human Pluripotent Stem Cells to Hemato-endothelial Progenitor Cells with Hematopoietic Progenitor Potential. Stem Cell.Reports 2020;15(1):274

Lin H, Rothe K, Chen M, Wu A, Babaian A, Yen R, Zeng J, Ruschmann J, Petriv OI, O'Neill K, Maetzig T, Knapp DJHF, Nakamichi N, Brinkman R, Birol I, Forrest DL, Hansen C, Humphries RK, Eaves CJ, Jiang X. The miR-185/PAK6 axis predicts therapy response and regulates survival of drug-resistant leukemic stem cells in CML. Blood 2020;136(5):596-609

Lipus A, Janosz E, Ackermann M, Hetzel M, Dahlke J, Buchegger T, Wunderlich S, Martin U, Cathomen T, Schambach A, Moritz T, Lachmann N. Targeted Integration of Inducible Caspase-9 in Human iPSCs Allows Efficient in vitro Clearance of iPSCs and iPSC-Macrophages. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(7):

Martens R, Permanyer M, Werth K, Yu K, Braun A, Halle O, Halle S, Patzer GE, Bosnjak B, Kiefer F, Janssen A, Friedrichsen M, Poetzsch J, Kohli K, Lueder Y, Gutierrez Jauregui R, Eckert N, Worbs T, Galla M, Förster R. Efficient homing of T cells via afferent lymphatics requires mechanical arrest and integrin-supported chemokine guidance. Nat.Commun. 2020;11(1):1114

Merkert S, Schubert M, Haase A, Janssens HM, Scholte B, Lachmann N, Göhring G, Martin U. Generation of an induced pluripotent stem cell line (MHHi018-A) from a patient with Cystic Fibrosis carrying p.Asn1303Lys (N1303K) mutation. Stem Cell.Res. 2020;44:101744

Müller S, Bexte T, Gebel V, Kalensee F, Stolzenberg E, Hartmann J, Koehl U, Schambach A, Wels WS, Modlich U, Ullrich E. High Cytotoxic Efficiency of Lentivirally and Alpharetrovirally Engineered CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cells Against Acute Lymphoblastic Leukemia. Front.Immunol. 2020;10:3123

Paredes R, Kelly JR, Geary B, Almarzouq B, Schneider M, Pearson S, Narayanan P, Williamson A, Lovell SC, Wiseman DH, Chadwick JA, Jones NJ, Kustikova O, Schambach A, Garner T, Amaral FMR, Pierce A, Stevens A, Somervaille TCP, Whetton AD, Meyer S. EVI1 phosphorylation at S436 regulates interactions with CtBP1 and DNMT3A and promotes self-renewal. Cell.Death Dis. 2020;11(10):878

Pradas-Juni M, Hansmeier NR, Link JC, Schmidt E, Larsen BD, Klemm P, Meola N, Topel H, Loureiro R, Dhaouadi I, Kiefer CA, Schwarzer R, Khani S, Oliverio M, Awazawa M, Frommolt P, Heeren J, Scheja L, Heine M, Dieterich C, Büning H, Yang L, Cao H, Jesus DF, Kulkarni RN, Zevnik B, Tröder SE, Knippschild U, Edwards PA, Lee RG, Yamamoto M, Ulitsky I, Fernandez-Rebollo E, Vallim TQA, Kornfeld JW. A MAFG-lncRNA axis links systemic nutrient abundance to hepatic glucose metabolism. Nat.Commun. 2020;11(1):644

Ritter M, Klimiankou M, Klimenkova O, Schambach A, Hoffmann D, Schmidt A, Kanz L, Link DC, Welte K, Skokowa J. Cooperating, congenital neutropenia-associated Csf3r and Runx1 mutations activate pro-inflammatory signaling and inhibit myeloid differentiation of mouse HSPCs. Ann.Hematol. 2020;99(10):2329-2338

Rodriguez-Marquez E, Meumann N, Büning H. Adeno-associated virus (AAV) capsid engineering in liver-directed gene therapy. Expert Opin.Biol.Ther. 2020;

Sens J, Hoffmann D, Lange L, Vollmer Barbosa P, Morgan MA, Falk C, Schambach A. Knock-out iPSCs for disease and therapy modeling of IL-10 associated primary immunodeficiencies. Hum.Gene Ther. 2021;32(1-2):77-95

Sgodda M, Alfken S, Schambach A, Eggenschwiler R, Fidzinski P, Hummel M, Cantz T. Synthetic Notch-Receptor-Mediated Transmission of a Transient Signal into Permanent Information via CRISPR/Cas9-Based Genome Editing. Cells 2020;9(9):

Wahlicht T, Vieyres G, Bruns SA, Meumann N, Büning H, Hauser H, Schmitz I, Pietschmann T, Wirth D. Controlled Functional Zonation of Hepatocytes In Vitro by Engineering of Wnt Signaling. ACS Synth.Biol. 2020;9(7):1638-1649

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Wolfien M, Klatt D, Salybekov AA, Ii M, Komatsu-Horii M, Gaebel R, Philippou-Massier J, Schrinner E, Akimaru H, Akimaru E, David R, Garbade J, Gummert J, Haverich A, Hennig H, Iwasaki H, Kaminski A, Kawamoto A, Klopsch C, Kowallick JT, Krebs S, Nesteruk J, Reichenspurner H, Ritter C, Stamm C, Tani-Yokoyama A, Blum H, Wolkenhauer O, Schambach A, Asahara T, Steinhoff G. Hematopoietic stem-cell senescence and myocardial repair - Coronary artery disease genotype/phenotype analysis of post-MI myocardial regeneration response induced by CABG/CD133+ bone marrow hematopoietic stem cell treatment in RCT PERFECT Phase 3. EBioMedicine 2020;57:

Zhang M, Lai Y, Krupalnik V, Guo P, Guo X, Zhou J, Xu Y, Yu Z, Liu L, Jiang A, Li W, Abdul MM, Ma G, Li N, Fu X, Lv Y, Jiang M, Tariq M, Kanwal S, Liu H, Xu X, Zhang H, Huang Y, Wang L, Chen S, Babarinde IA, Luo Z, Wang D, Zhou T, Ward C, He M, Ibanez DP, Li Y, Zhou J, Yuan J, Feng Y, Arumugam K, Di Vicino U, Bao X, Wu G, Schambach A, Wang H, Sun H, Gao F, Qin B, Hutchins AP, Doble BW, Hartmann C, Cosma MP, Qin Y, Xu GL, Chen R, Volpe G, Chen L, Hanna JH, Esteban MA. beta-Catenin safeguards the ground state of mousepluripotency by strengthening the robustness of the transcriptional apparatus. Sci.Adv. 2020;6(29):eaba1593

Zimmermann K, Kuehle J, Dragon AC, Galla M, Kloth C, Rudek LS, Sandalcioglu IE, Neyazi B, Moritz T, Meyer J, Rossig C, Altvater B, Eiz-Vesper B, Morgan MA, Abken H, Schambach A. Design and Characterization of an"All-in-One" Lentiviral Vector System Combining Constitutive Anti-GD2 CAR Expression and Inducible Cytokines. Cancers (Basel) 2020;12(2):E375 [pii]

Übersichtsarbeiten

Ackermann M, Dragon AC, Lachmann N. The Immune-Modulatory Properties of iPSC-Derived Antigen-Presenting Cells. Transfus.Med.Hemother 2020;47(6):444-453

Büning H, Schambach A, Morgan M, Rossi A, Wichova H, Staecker H, Warnecke A, Lenarz T. Challenges and advances in translating gene therapy for hearing disorders. Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev. 2020;5(1):23-34

Hacker UT, Bentler M, Kaniowska D, Morgan M, Buning H. Towards Clinical Implementation of Adeno-Associated Virus (AAV) Vectors for Cancer Gene Therapy: Current Status and Future Perspectives. Cancers (Basel) 2020;12(7):E1889 [pii]

Morgan MA, Büning H, Sauer M, Schambach A. Use of Cell and Genome Modification Technologies to Generate Improved"Off-the-Shelf" CAR T and CAR NK Cells. Front.Immunol. 2020;11:1965

Morgan M, Schott JW, Rossi A, Landgraf C, Warnecke A, Staecker H, Lesinski-Schiedat A, Schlegelberger B, Büning H, Auber B, Schambach A. Gene therapy as a possible option to treat hereditary hearing loss. medizinische genetik 2020;32(2):149-159

Promotionen

Breuer J (Dr. rer. nat. M.Sc. Biotechnology): Strategies for targeted integration of Brec1 - on the route to HIV cure.

Haake K (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Stem cell derived hematopoiesis as a tool to evaluate hematopoietic cells in mendelian susceptibility to mycobacterial disease.

Janosz ET (Dr. rer. nat. M.Sc.): Macrophage-based gene therapy approach for pulmonary manifestations of alpha 1 antitrypsin (AAT) deficiency.

Klatt D (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Generation of therapeutically effective stem cell transplants by targeted genome modification.

Lam, Jing UJ (Dr. med.): In vitro disease modeling of"Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease" (MSMD) using patient specific iPSC-technology.

Lange L (Dr. rer. nat.): Directed hemato-endothelial differentiation of human pluripotent stem cells by defined transcriptional regulators.

Rafiei Hashtchin A (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Scalable generation of iPSC-derived myeloid cells and their therapeutic potential against Staphylococcus aureus.

Sens JC (Dr. rer. nat.): Knock-out iPSC models for primary immunodeficiencies and development of novel therapeutic approaches.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Büning, Hildegard (Prof. Dr.): DG-GT Board, Deutschland, Beirat; ESGCT, Europäische Union, Präsident/in; European Editor Human Gene Therapy, Vereinigte Staaten von Amerika, Editor in Chief

Lachmann, Nico (Prof. Dr.): REBIRTH Executive Board Member, Deutschland, Mitglied

Morgan, Michael (PD Dr.): Cancer Research Editorial Board, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Lehrbeauftragter des Instituts, Deutschland; Medizin Hannibal Auswahlkommission, Deutschland, Mitglied

Moritz, Thomas (Prof. Dr.): DG-GT Board Member, Deutschland, Mitglied; Medizin Hannibal Auswahlkommission, Deutschland, Mitglied; PhD Programm Molecular Medicine, Deutschland, Mitglied; PhD Programm Regenerative Sciences, Deutschland, Mitglied

Rothe, Michael (Dr.): Gremium zur Erstellung eines elektronischen Laborbuchs der MHH, Deutschland, Mitglied

Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.): Editorial Board versch. Journale, Europäische Union, Editorial Board – Mitglied; ESGCT Treasurer und Executive Board Member, Europäische Union, Schatzmeister/in; Forschungskommission MHH, Deutschland, Mitglied; MD PhD Programm Molecular Medicine, Deutschland, Chairperson; Medizin Hannibal Auswahlkommission, Deutschland; PhD Programm Regenerative Sciences, Deutschland, Mitglied; REBIRTH Executive Board Member, Deutschland, Mitglied

Schwarzer, Adrian (Dr. Dr.): Scientific Advisory Board, Fa. Bantam Pharmaceutical LLC, New York, NY 10022, Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied

Klinik für Kardiologie und Angiologie

Direktor: Prof. Dr. Johann Bauersachs

Tel.: 0511 532-3840 • E-Mail: Bauersachs.Johann@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kliniken-und-spezialzentren/klinik-fuer-kardiologie-und-angiologie

Keywords: Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, Valvular Heart Disease, Arrhythmias, Intensive Care

Forschungsprofil

Die DFG-geförderte Klinische Forschungsgruppe (KFO) 311 zum Thema „(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur" wurde 2019 erfolgreich zwischenevaluiert und wird für weitere 3 Jahre gefördert. Ziel der KFO ist es, in Zusammenarbeit mit anderen MHH-Kliniken und Instituten, den Einsatz mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme bei Patienten und Patientinnen mit Herz- und Lungenversagen zu optimieren und innovative, therapeutische Strategien zur kardialen und pulmonalen Gewebsreparatur zu entwickeln. Ein weiterer Schwerpunkt unserer experimentellen und klinischen Forschung ist die Bedeutung des systemischen und kardialen Eisenmangels bei Herzinsuffizienz. Wir untersuchen zudem Veränderungen des myokardialen Energiehaushalts und der mitochondrialen Funktion bei Herzinsuffizienz. Wir beschäftigen uns mit den Mechanismen der Wundheilung nach Herzinfarkt und der myokardialen Anpassungsprozesse bei chronischer Herzinsuffizienz. Unser besonderes Interesse gilt der Rolle der Entzündung und sezernierten Botenstoffen, die wir z.T. als Proteintherapeutika in Kooperation mit Partnern aus der Industrie in Richtung klinische Anwendung entwickeln. In Kooperation mit der MHH-Klinik für Nuklearmedizin erforschen wir innovative bildgebende Verfahren im PET, um die Umbauprozesse (Remodelling) nach Herzinfarkt besser zu charakterisieren und gezielte Therapien zu ermöglichen. Wir forschen zudem an neuen Therapieansätzen für Patientinnen mit schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche (peripartale Kardiomyopathie, PPCM). Ein weiteres Forschungsfeld ist die Kardio-Onkologie. Hier erforschen wir den Einfluss von Tumorerkrankungen und Tumortherapien auf das kardiovaskuläre System (gefördert durch ein Transatlantisches Netzwerk der Leducq Foundation). In der BMBF-geförderten, multizentrischen DIGIT-HF Studie prüfen wir die Wirksamkeit von Digitoxin auf Sterblichkeit und Krankenhausaufnahmen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Wir beteiligen uns zudem am HiGHMed-Konsortialprojekt der Medizininformatikinitiative. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) sind ein interdisziplinärer Schwerpunkt. In der Intensivmedizin evaluieren wir die Wirksamkeit hämodynamischer Unterstützungssysteme beim Herzinfarkt-bedingten kardiogenen Schock. Im Rahmen unseres 2020 neu zertifizierten Cardiac Arrest Zentrums engagieren wir uns für die strukturierte klinische Versorgung von Patienten nach extrahospitaler Reanimation. Wir erforschen zudem neue Therapieansätze für Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen wie der hochgradigen Aortenklappenstenose oder schwerer Mitralinsuffizienz. In der Rhythmologie beschäftigen wir 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 katecholaminergen polymorphen Kammertachykardie, sowie von Patienten mit angeborenen Herzfehlern oder PPCM. Wir untersuchen verschiedene Aspekte der Defibrillatortherapie bei Patienten mit linksventrikulären Unterstützungssystemen und bei Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz. Zudem untersuchen wir mögliche Einsatzgebiete des subkutanen Defibrillators. Außerdem untersuchen wir den Einsatz von Wearables für die Diagnose von supraventrikulären Tachykardien und Nachsorge nach Katheterablation. Bei

der Behandlung ventrikularer Tachykardien erforschen wir den Einsatz der Strahlentherapie als neue Ablationsform. Wir untersuchen die Vorhersagekraft neuer echokardiographischer Parameter bei Patienten mit embolischem Schlaganfall unklarer Genese.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Kardialer und skelettmuskulärer Eisenmangel bei akuter Herzinsuffizienz und dilatativer Kardiomyopathie: Pathomechanismen und Therapie.

Kardialer Eisenmangel verschlechtert die Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) leiden häufig unter Eisenmangel. Dieser verstärkt die Symptome, trägt zur Leistungsminderung bei und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Eine intravenöse Eisengabe bei HI verbessert die Symptomatik, die Belastbarkeit und Lebensqualität der Patienten. Warum der Eisenmangel einen solch negativen Einfluss bei HI-Patienten hat, ist nicht abschließend geklärt. Da die positiven Effekte der Eisentherapie unabhängig von einer eventuell bestehenden Eisenmangelanämie (Blutarmut) sind, spielen möglicherweise zelluläre Effekte, wie ein lokaler Eisenmangel im Herzen eine wichtige Rolle. Wir haben daher erstmalig den kardialen Eisengehalt von Patienten mit stabiler HI in Myokardbiopsien direkt gemessen. Zur Messung des Eisengehalts in dem geringen Biopsiematerial (2-4 mg) haben wir in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Carla Vogt (Institut für Analytische Chemie der TU Freiberg, zuvor Leibniz Universität Hannover) eine hochsensitive optische Emissionsspektrometrie (ICP-OES) etabliert, mit der wir den Eisengehalt in den Biopsien reproduzierbar bestimmen konnten. Wir fanden, dass die Eisenkonzentration in den Biopsien der insgesamt 80 untersuchten HI-Patienten interindividuell deutlich variierte. Unsere Analysen ergaben, dass Patienten mit niedrigem kardialen Eisengehalt eine schwerere HI aufwiesen. Interessant war zudem, dass die kardiale Eisenkonzentration weder mit dem Eisenstatus im Blut noch mit histologischen Befunden der Myokardbiopsie korrelierte. Das bedeutet, dass die kardiale Eisenkonzentration (derzeit) nicht anhand von Blutwerten bestimmt, sondern nur direkt gemessen werden kann.

Ausblick: Kardialer Eisenmangel als Therapieziel?

Aus teils eigenen tierexperimentellen Untersuchungen wissen wir, dass ein kardialer Eisenmangel die Herzfunktion verschlechtern und/oder eine HI induzieren kann. Eine Therapie mit Eisen kann in experimentellen Studien eine HI verhindern. Unsere Ergebnisse könnten also darauf hinweisen, dass ein kardialer Eisenmangel die chronische HI verschlechtert und somit diagnostiziert und behandelt werden sollte. Daher wäre es wünschenswert, wenn es gelänge einen kardialen Eisenmangel durch Bildgebung oder Biomarkerprofile im Blut zu diagnostizieren, d.h. ohne die Notwendigkeit einer direkten und aufwendigen Messung in Herzbiopsien. Hieran forschen wir weiter.

Literatur

Hirsch VG, Tongers J, Bode J, Berliner D, Widder JD, Escher F, Mutsenko V, Chung B, Rostami F, Guba-Quint A, Giannitsis E, Schultheiss HP, Vogt C, Bauersachs J, Wollert KC, Kempf T. Cardiac iron concentration in relation to systemic iron status and disease severity in non-ischaemic heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2020;22:2038–2046.

» Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A prospective, Multi-Center, Open Label, Single-Arm Clinical Trial Evaluating the Safety and Efiicacy of the Cordella Pulmonary Artery System in New York Heart Association (NYHA) Class IIIHeart Failure Oatients (Sirona 2 Trial)

» Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr.); Förderung: Endotronix Inc.

Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration

» Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Förderung: Leducq Foundation - Frankreich

An in silico-based approach to improve the efficacy and precision of drug REPurpOsing TRIALs for a mechanism-based patient cohort withpredominant cerebro-cardiovascular phenotypes — REPO-TRIAL
» Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.); Förderung: European Commission

Analyse der Rolle genetischer und epigenetischer Modulationen zentraler Signalwege in der Pathophysiologie der PPCM
» Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Barostim Therapy bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion: Eine Datenerfassungsregisterstudie mit dem CE-gekennzeichneten Barostim neo System
» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: CVRx Inc.

BAROSTIM THERAPY verbessert das kardiale RemoDeling bei Herzinsuffizienz (BiRD-HF Studie)
» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: CVRx Inc.

Benefit of microcor (µCorTM) in ambulatory decompensated heart failure (BMAD Treatment).
» Projektleitung: Duncker, David (PD Dr.); Förderung: ZOLL Services LLC

BIOTRONIKS - Safety and Performance in de NOvo Lesion of NatiVE Coronary Arteries with Magmaris- Registry: BIOSOLVE-IV Clinical Study No: C1503.
» Projektleitung: Widder, Julian (Prof. Dr.); Förderung: Biotronik SE & Co. KG

BAROSTIM THERAPY Improves Cardiac ReMoDeling in Heart Failure — BIRD HF (the "BIRD-HF Study")
» Projektleitung: Berliner, Dominik (Dr.); Förderung: CVRx Inc.

Brick1 als Wachstumsfaktor: Reparatur und Adaptation nach Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz
» Projektleitung: Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Clinical outcomes of the NVT ALLEGRA TAVI System TF failing calcified aortic heart valves in a real-world patient population wit h elevated surgical risk (FOLOW) Protocol-ID NVT04FOL
» Projektleitung: Widder, Julian (Prof. Dr.); Förderung: NVT GmbH

Danger Shock
» Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Odense University Hospital

DIAMOND - A multicenter, double-blind, Placebo-controlled, randomized withdrawal,parallel group study of Patiromer for the mangemnet of hyperklemia in subjects receiving Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitor (RAASi) medications for the treatment of heart failure
» Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.); Förderung: Vifor Pharma Management Ltd. CH-9001 St. Gallen, Rechenstra

Die Bedeutung von Lrat für den Stoffwechsel und das Überleben von Kardiomyozyten
» Projektleitung: Riehle, Christian Michael (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

DIGIT-HF BW
» Projektleitung: Bavendiek, Udo (Prof. Dr.); Förderung: Brauckmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

DIGIT-HF Studie: Digitoxin zur Verbesserung der Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit fortgeschrittener, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion
» Projektleitung: Bavendiek, Udo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

ECHO Core Lab HF-OPT
» Projektleitung: Berliner, Dominik (Dr.); Förderung: ZOLL Services LLC

Effect of bromocritptine on left ventricular function in women with postpartum cardiomyopathy
» Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Förderung: Leducq Foundation - Frankreich

A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFrEF)
» Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Entwicklung eines Mausmodells des infarktbedingten kardiogenen Schocks
» Projektleitung: Jäckle, Felix (Dr.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung DE-60323

Evaluation of Factors impacting clinical outcome and cost Effectiveness of the S-ICD / EFFORTLESS
» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Guidnat Europe NV

Expanding MRI Access for patient with new and existing ICDs and CRT-Ds
» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Guidnat Europe NV

Forschungskooperation Niedersachsen-Israel hier: Genetic forms of peripartum heart failure: an iPSC-based approach to identify underlying pathomechanisms and development of corresponding preclinical mouse models
» Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

German Austrian ABSORB Register
» Projektleitung: Widder, Julian (Prof. Dr.); Förderung: IHF GmbH Institut für Herzinfarktforschung

Hannover Impella Register
» Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Abiomed Europe GmbH

Heart Failure Optimization Study
» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: ZOLL Services LLC

HI 842/12-1: Analysen der Funktion des Serotoninrezeptors 5-HT7 für das kardiale Remodeling und Remodeling und Depressionen nach einem Myokardinfarkt
» Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Cortiss
» Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Hochqualifiziertes Biobanking und Biomarker-Analysen in der DIGIT-HF-Studie
» Projektleitung: Bavendiek, Udo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Identification of Metabolites and Cytokines as biomarkers in CGS
» Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Abiomed Europe GmbH

Indentifizierung HIF1a -vermittelter und - unabhängiger kardioprotektiver Mechanismen bei chronischer Hypoxie
» Projektleitung: Riehle, Christian Michael (Dr.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Inselgespräch
» Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.); Förderung: Biotronik SE & Co. KG

KFO311 - TP04: Molekulare Mechanismen und Therapiekonzepte bei peripartalem Herzversagen
» Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

KFO311 - TP04: Molekulare Mechanismen und Therapiekonzepte bei peripartalem Herzversagen
» Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Local clinical study centre Agreement for the HPS3/TIMI 55 Reveals study
» Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Würzburg

Meteorin-like als Angiogenesefaktor nach Herzinfarkt: Bedeutung des Kit Rezeptors
» Projektleitung: Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Micra Transcatheter Pacing System, Post-Approval Registry
» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Medtronic Bakken Research Center B. - Holland

MOre REsponse on Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) with MultiPoint Pacing (MPP) (MORE-CRT MPP)
» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: St.Jude Medical GmbH

Multicenter Akutomatic Defibrillator Implantation Trial with Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator (MADIT S-ICD)
» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Guidant Europe NV F.A.O.

MYDGF as a treatment to promote infarct healing post myocardial infarction
» Projektleitung: Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Non-invasive Detection of Cardiac Iron Deficiency in Patients with Heart Failure.
» Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr.); Förderung: Vifor (International) AG

Non-vitamin K antagonist Oral anticoagluants in patient with Atrial High rate episodes

» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: CRI -The Clinical Researche Institute GmbH

PAN Register

» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Medtronic Bakken Research Center B. - Holland

(Prä-)terminales Herzversagen als Folge von Hypertorphie und Atrophie: STAT3-abhängige Regulation von Myosin Heavy Chain Proteinen

» Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

(Prä-)terminales Herzversagen als Folge von Hypertorphie und Atrophie: STAT3-abhängige Regulation von Myosin Heavy Chain Proteinen

» Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Prevention of Silent Cerebral Thromboembolism by Oral Anticoagulation with Dabigatran after Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation (The ODIn-AF-Study)

» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Protocol No. DAL-301: Aphase III, double-blind, randomized placebo-controlled study to evaluate the effects of dalcetrapi on cardiovascular (CV) ristk in a genetically defined population with a recent Acute Coronary Syndrome (ACS): The dal-GenE trial

» Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Medpace, Inc. / Clinical Operations Site Payments

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung. Role of mutations in DNA Damage Response genes for physiological and pathophysiological cardiac stress and the regeneration potential of the heart

» Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Remote Patient Monitoring using the µcor heart failure and arrhythmia management system (PATCH) Feasibility Study

» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: ZOLL Services LLC

Research Grant Agreement Vifor Deutschland Detect-ID-Studie

» Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr.); Förderung: Vifor Pharma Deutschland GmbH

Effektivität der "neuen" Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel und Ticagrelor bei reanimierten Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter dem Einfluss der therapeutischen Hypothermie

» Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Versorgungsforschung der Arbeitsgemeinschaft leitende kardiologische Krankenhausärzte e. V.

Secretome-Based Therapy to Target Organ (Cardiac and Lung) Fibrosis

» Projektleitung: Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Targeted Approaches for Prevention and Treatment of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity

» Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Förderung: Leducq Foundation for Cardiovascular Research

(Prä-) terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reperatur: TP-Z: Koordinationsfonds

» Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

(Prä)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reperatur. TP01: Optimierung transienter und permanenter kardiopulmonaler Unterstützung

» Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Unterstützung der ärztlichen Weiterbildung für den Bereich Kardiologie zur Gewährung von Kongressbesuchen und Fortbildungen

» Projektleitung: Veltmann, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Medtronic GmbH

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Derda, Anselm Artur (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

(Prä)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reperatur

» Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Zusätzliche Förderung von Wissenschaft und Technik in Forschung und Lehre aus Mitteln des Nieders. Vorab Ausschreibung Forschungskooperation Niedersachsen-Israel Genetic forms of peripartum heart failure: an iPSC-based approach to identify underlying pathomechanisms and development of corresponding preclinical mouse models

» Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Originalpublikationen

Akin M, Garcheva V, Sieweke JT, Flierl U, Daum HC, Bauersachs J, Schäfer A. Early use of hemoadsorption in patients after out-of hospital cardiac arrest - a matched pair analysis. PLoS One 2020;15(11):e0241709

Azibani F, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, Dowling W, Pietzsch S, Briton O, Baard J, Abou Moulig V, König T, Berliner D, Libhaber E, Schlothauer S, Anthony J, Lichtinghagen R, Bauersachs J, Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D. Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers. ESC.Heart Fail. 2020;7(2):512-522

Bejinariu AG, Makimoto H, Wakili R, Mathew S, Kosiuk J, Linz D, Steinfurt J, Dechering DG, Meyer C, Veltmann C, Kelm M, Frommeyer G, Eckardt L, Deneke T, Duncker D, Müller P. One-Year Course of Periprocedural Anticoagulation in Atrial Fibrillation Ablation: Results of a German Nationwide Survey. Cardiology 2020;145(10):676-681

Beller J, Bauersachs J, Schäfer A, Schwettmann L, Heier M, Peters A, Meisinger C, Geyer S. Diverging Trends in Age at First Myocardial Infarction: Evidence from Two German Population-Based Studies. Sci.Rep. 2020;10(1):9610

Cammann VL, Szawan KA, Stahli BE, Kato K, Budnik M, Wischnewsky M, Dreiding S, Levinson RA, Di Vece D, Gili S, Citro R, Bossone E, Neuhaus M, Franke J, Meder B, Jaguszewski M, Noutsias M, Knorr M, Heiner S, D'Ascenzo F,

Dichtl W, Burgdorf C, Kherad B, Tschope C, Sarcon A, Shinbane J, Rajan L, Michels G, Pfister R, Cuneo A, Jacobshagen C, Karakas M, Koenig W, Pott A, Meyer P, Roffi M, Banning A, Wolfrum M, Cuculi F, Kobza R, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KEJ, Napp LC, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Chan C, Bridgman P, Beug D, Delmas C, Lairez O, Gilyarova E, Shilova A, Gilyarov M, El-Battrawy I, Akin I, Polednikova K, Tousek P, Winchester DE, Galuszka J, Ukena C, Poglajen G, Carrilho-Ferreira P, Hauck C, Paolini C, Bilato C, Kobayashi Y, Shoji T, Ishibashi I, Takahara M, Himi T, Din J, Al-Shammari A, Prasad A, Rihal CS, Liu K, Schulze PC, Bianco M, Jorg L, Rickli H, Pestana G, Nguyen TH, Bohm M, Maier LS, Pinto FJ, Widimsky P, Felix SB, Braun-Dullaeus RC, Rottbauer W, Hasenfuss G, Pieske BM, Schunkert H, Borggrefe M, Thiele H, Bauersachs J, Katus HA, Horowitz JD, Di Mario C, Munzel T, Crea F, Bax JJ, Luscher TF, Ruschitzka F, Ghadri JR, Opolski G, Templin C. Age-Related Variations in Takotsubo Syndrome. J.Am.Coll.Cardiol. 2020;75(16):1869-1877

Claus R, Berliner D, Bavendiek U, Vodovar N, Lichtinghagen R, David S, Patecki M, Launay JM, Bauersachs J, Haller H, Hiss M, Balzer MS. Soluble neprilysin, NT-proBNP, and growth differentiation factor-15 as biomarkers for heart failure in dialysis patients (SONG-BIRD). Clin.Res.Cardiol. 2020;109(8):1035-1047

Ding EY, Svennberg E, Wurster C, Duncker D, Manninger M, Lubitz SA, Dickson E, Fitzgibbons TP, Akoum N, Al-Khatib SM, Attia ZI, Ghanbari H, Marrouche NF, Mendenhall GS, Peters NS, Tarakji KG, Turakhia M, Wan EY, McManus DD. Survey of current perspectives on consumer-available digital health devices for detecting atrial fibrillation. Cardiovasc.Digit.Health.J. 2020;1(1):21-29

Duncker D, Svetlosak M, Guerra F, Nagy KV, Vanduynhoven P, Mikhaylov EN, Kosiuk J. Reprocessing of electrophysiology material in EHRA countries: an EHRA Young EP survey. Europace 2021;23(3):479-485

Dutzmann J, Haertle M, Daniel JM, Kloss F, Musmann RJ, Kalies K, Knöpp K, Pilowski C, Sirisko M, Sieweke JT, Bauersachs J, Sedding DG, Gegel S. BET bromodomain containing epigenetic reader proteins regulate vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation. Cardiovasc.Res. 2021;117(3):850-862

Eiringhaus J, Wünsche CM, Tirilomis P, Herting J, Bork N, Nikolaev VO, Hasenfuss G, Sossalla S, Fischer TH. Sacubitrilat reduces pro-arrhythmogenic sarcoplasmic reticulum Ca(2+) leak in human ventricular cardiomyocytes of patients with end-stage heart failure. ESC.Heart Fail. 2020;7(5):2992-3002

Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Wenzel P, Fruhwald F, Stumpf C, Westermann D, Bauersachs J, Enseleit F, Ruschitzka F, Nägele H, Laugwitz KL, Haake H, Frey N, Brachmann J, Huber K, Braun-Dullaeus RC, Bergmann MW, Strotmann J, Grönefeld G, Krülls-Münch J, Westenfeld R, Skurk C, Landmesser U, Pieske B, Gross UM, Morawietz L, Schultheiss HP. Evaluation of Myocardial Gene Expression Profiling for Superior Diagnosis of Idiopathic Giant-Cell Myocarditis and Clinical Feasibility in a Large Cohort of Patients with Acute Cardiac Decompensation. J.Clin.Med. 2020;9(9):E2689

Garg A, Foinquinos A, Jung M, Janssen-Peters H, Biss S, Bauersachs J, Gupta SK, Thum T. MiRNA-181a is a novel regulator of aldosterone-mineralocorticoid receptor-mediated cardiac remodelling. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(8):1366-1377

Geller JC, Wöhrle A, Busch M, Elsässer A, Kleemann T, Birkenhauer F, Bramlage P, Veltmann C, ReduceIT Investigators. Reduction of inappropriate implantable cardioverter-defibrillator therapies using enhanced supraventricular tachycardia discriminators: the ReduceIT study. J.Interv.Card.Electrophysiol. 2020;

Greulich S, Seitz A, Müller KAL, Grün S, Ong P, Ebadi N, Kreisselmeier KP, Seizer P, Bekeredjian R, Zwadlo C, Gräni C, Klingel K, Gawaz M, Sechtem U, Mahrholdt H. Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. J.Am.Heart Assoc. 2020;9(16):e015351

Grosse GM, Sieweke JT, Biber S, Ziegler NL, Gabriel MM, Schuppner R, Worthmann H, Bavendiek U, Weissenborn K. Nonstenotic Carotid Plaque in Embolic Stroke of Undetermined Source: Interplay of Arterial and Atrial Disease. Stroke 2020;51(12):3737-3741

Haufe S, Kahl KG, Kerling A, Protte G, Bayerle P, Stenner HT, Rolff S, Sundermeier T, Eigendorf J, Kück M, Hanke AA, Keller-Varady K, Ensslen R, Nachbar L, Lauenstein D, Böthig D, Terkamp C, Stiesch M, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Tegtbur U. Employers With Metabolic Syndrome and Incre-

ased Depression/Anxiety Severity Profit Most From Structured Exercise Intervention for Work Ability and Quality of Life. Front.Psychiatry. 2020;11:562

Heimerl M, Sieve I, Ricke-Hoch M, Erschow S, Battmer K, Scherr M, Hilfiker-Kleiner D. Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages. Basic Res.Cardiol. 2020;115(6):62

Hess A, Derlin T, Koenig T, Diekmann J, Wittneben A, Wang Y, Wester HJ, Ross TL, Wollert KC, Bauersachs J, Bengel FM, Thackeray JT. Molecular imaging-guided repair after acute myocardial infarction by targeting the chemokine receptor CXCR4. Eur.Heart J. 2020;41(37):3564-3575

Hirsch VG, Tongers J, Bode J, Berliner D, Widder JD, Escher F, Mutsenko V, Chung B, Rostami F, Guba-Quint A, Giannitsis E, Schultheiss HP, Vogt C, Bauersachs J, Wollert KC, Kempf T. Cardiac iron concentration in relation to systemic iron status and disease severity in non-ischaemic heart failure with reduced ejection fraction. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(11):2038-2046

Hobuss L, Foinquinos A, Jung M, Kenneweg F, Xiao K, Wang Y, Zimmer K, Remke J, Just A, Nowak J, Schmidt A, Pich A, Mazlan S, Reamon-Buettner SM, Ramos GC, Frantz S, Viereck J, Loyer X, Boulanger C, Wollert KC, Fiedler J, Thum T. Pleiotropic cardiac functions controlled by ischemia-induced lncRNA H19. J.Mol.Cell.Cardiol. 2020;146:43-59

Hohmann S, Henkenberens C, Zormpas C, Christiansen H, Bauersachs J, Duncker D, Veltmann C. A novel open-source software-based high-precision workflow for target definition in cardiac radioablation. J.Cardiovasc. Electrophysiol. 2020;31(10):2689-2695

Kattih B, Shirvani A, Klement P, Garrido AM, Gabdoulline R, Liebich A, Brandes M, Chaturvedi A, Seeger T, Thol F, Göhring G, Schlegelberger B, Geffers R, John D, Bavendiek U, Bauersachs J, Ganser A, Heineke J, Heuser M. IDH1/2 mutations in acute myeloid leukemia patients and risk of coronary artery disease and cardiac dysfunction-a retrospective propensity score analysis. Leukemia 2021;35(5):1301-1316

König S, Svetlosak M, Grabowski M, Duncker D, Nagy VK, Bogdan S, Vanduynhoven P, Sohaib SMA, Malaczynska-Raipold K, Lane DA, Lenarczyk R, Bollmann A, Hindricks G, Pottpara TS, Kosiuk J. Utilization and perception of same-day discharge in electrophysiological procedures and device implantations: an EHRA survey. Europace 2021;23(1):149-156

Kosiuk J, Fiedler L, Ernst S, Duncker D, Pavlovic N, Guarguagli S, Stegmann C, Miskowiec D, Garcia R, Russo V, Yakushev A, Szegedi N, De Potter T. Fluoroscopy usage in contemporary interventional electrophysiology: Insights from a European registry. Clin.Cardiol. 2021;44(1):36-42

Kuschyk J, Müller-Leisse J, Duncker D, Tülümen E, Fastenrath F, Fastner C, Kruska M, Akin I, Liebe V, Borggrefe M, Veltmann C, Rudic B. Comparison of transvenous vs subcutaneous defibrillator therapy in patients with cardiac arrhythmia syndromes and genetic cardiomyopathies. Int.J.Cardiol. 2021;323:100-105

Manninger M, Kosiuk J, Zweiker D, Njeim M, Antolic B, Kircanski B, Larsen JM, Svennberg E, Vanduynhoven P, Duncker D. Role of wearable rhythm recordings in clinical decision making-The wEHRAbles project. Clin.Cardiol. 2020;43(9):1032-1039

Napp LC, Cammann VL, Jaguszewski M, Szawan KA, Wischnewsky M, Gili S, Knorr M, Heiner S, Citro R, Bossone E, D'Ascenzo F, Neuhaus M, Franke J, Sorici-Barb I, Noutsias M, Burgdorf C, Koenig W, Kherad B, Sarcon A, Rajan L, Michels G, Pfister R, Cuneo A, Jacobshagen C, Karakas M, Pott A, Meyer P, Arroja JD, Banning A, Cuculi F, Kobza R, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KEJ, Hauck C, Paolini C, Bilato C, Imori Y, Kato K, Kobayashi Y, Opolski G, Budnik M, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Dichtl W, Chan C, Bridgman P, Beug D, Delmas C, Lairez O, El-Battrawy I, Akin I, Gilyarova E, Shilova A, Gilyarov M, Horowitz JD, Polednikova K, Tousek P, Widimsky P, Winchester DE, Galuszka J, Ukena C, Poglajen G, Carrilho-Ferreira P, Di Mario C, Prasad A, Rihal CS, Schulze PC, Bianco M, Crea F, Borggrefe M, Maier LS, Pinto FJ, Braun-Dullaeus RC, Rottbauer W, Katus HA, Hasenfuss G, Tschope C, Pieske BM, Thiele H, Schunkert H, Bohm M, Felix SB, Munzel T, Bax JJ, Bauersachs J, Braunwald E, Luscher TF, Ruschitzka F, Ghadri JR, Templin C. Coexistence and outcome of coronary artery disease in Takotsubo syndrome. Eur.Heart J. 2020;41(34):3255-3268

Napp LC, Sanchez Martinez C, Akin M, Garcheva V, Kühn C, Bauersachs J, Schäfer A.

Use of extracorporeal membrane oxygenation for eCPR in the emergency room in patients with refractory out-of-hospital cardiac arrest. PLoS One 2020;15(9):e0239777

Pfeffer TJ, Herrmann J, Berliner D, König T, Winter L, Ricke-Hoch M, Ponimaskin E, Schuchardt S, Thum T, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Kahl KG. Assessment of major mental disorders in a German peripartum cardiomyopathy cohort. ESC.Heart Fail. 2020;7(6):4394-4398

Riehle C, Weatherford ET, Wende AR, Jaishy BP, Seei AW, McCarty NS, Rech M, Shi Q, Reddy GR, Kutschke WJ, Oliveira K, Pires KM, Anderson JC, Diakos NA, Weiss RM, White MF, Drakos SG, Xiang YK, Abel ED. Insulin receptor substrates differentially exacerbate insulin-mediated left ventricular remodeling. JCI Insight 2020;5(6):

Rusnak J, Behnes M, Weiss C, Nienaber C, Reiser L, Schupp T, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Weidner K, Akin M, Mashayekhi K, Borggrefe M, Akin I. Non-ischemic compared to ischemic cardiomyopathy is associated with increasing recurrent ventricular tachyarrhythmias and ICD-related therapies. J.Electrocardiol. 2020;59:174-180

Rusnak J, Behnes M, Weiss C, Nienaber C, Reiser L, Schupp T, Bollow A, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Weidner K, Barth C, Kim SH, Akin M, Mashayekhi K, Grosse Meininghaus D, Borggrefe M, Akin I. Impact of Left Ventricular Ejection Fraction on Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias in Recipients of Implantable Cardioverter Defibrillators. Cardiology 2020;145(6):359-369

Schäfer A, Werner N, Burkhoff D, Sieweke JT, Zietzer A, Masyuk M, Junker Udesen NL, Westenfeld R, Moller JE. Influence of Timing and Predicted Risk on Mortality in Impella-Treated Infarct-Related Cardiogenic Shock Patients. Front.Cardiovasc.Med. 2020;7:74

Scholz KH, Lengenfelder B, Thilo C, Jeron A, Stefanow S, Janssens U, Bauersachs J, Schulze PC, Winter KD, Schröder J, Vom Dahl J, von Beckerath N, Seidl K, Friede T, Meyer T. Impact of COVID-19 outbreak on regional STEMI care in Germany. Clin.Res.Cardiol. 2020;109(12):1511-1521

Schupp T, Akin I, Reiser L, Bollow A, Taton G, Borggrefe M, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Barre M, Müller J, Weidner K, Kim SH, Akin M, Meininghaus DG, Behnes M. No impact of mineralocorticoid receptor antagonists on long-term recurrences of ventricular tachyarrhythmias. Pacing Clin.Electrophysiol. 2021;44(2):213-224

Schupp T, Behnes M, Kim SH, Müller J, Weidner K, Reiser L, Huseynov A, Bollow A, Borggrefe M, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Akin M, Grosse Meininghaus D, Bertsch T, Akin I. Comparable risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator recipients treated with single beta-blocker or combined amiodarone. Basic Clin.Pharmacol.Toxicol. 2021;128(3):493-502

Schupp T, Bertsch T, von Zworowsky M, Kim SH, Weidner K, Rusnak J, Barth C, Reiser L, Taton G, Reichelt T, Ellguth D, Engelke N, Bollow A, Akin M, Mashayekhi K, Grosse Meininghaus D, Borggrefe M, Akin I, Behnes M. Prognostic impact of potassium levels in patients with ventricular tachyarrhythmias. Clin.Res.Cardiol. 2020;109(10):1292-1306

Sieweke JT, Akin M, Stetskamp S, Riehle C, Jonigk D, Flierl U, Pfeffer TJ, Hirsch V, Dutzmann J, Hoeper MM, Kühn C, Bauersachs J, Schäfer A. Mechanical circulatory support in refractory cardiogenic shock due to influenza virus-related myocarditis. Eur.Respir.J. 2020;56(3):2000925

Sieweke JT, Pfeffer TJ, Biber S, Chatterjee S, Weissenborn K, Grosse GM, Hagemus J, Derda AA, Berliner D, Lichtinghagen R, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Bär C, Thum T, Bavendiek U. miR-21 and NT-proBNP Correlate with Echocardiographic Parameters of Atrial Dysfunction and Predict Atrial Fibrillation. J.Clin.Med. 2020;9(4):

Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Böhm M, Mouquet F, Pieske B, Johnson MR, Hamdan R, Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, McMurray JJV, Bauersachs J. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. Eur.Heart J. 2020;41(39):3787-3797

Stenner HT, Eigendorf J, Kerling A, Kueck M, Hanke AA, Boyen J, Nelius AK, Melk A, Boethig D, Bara C, Hilfiker A, Berliner D, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Stiesch M, Schippert C, Haverich A, Tegtbur U, Haufe S. Effects of six month personalized endurance training on work ability in middle-aged sedentary women: a secondary analysis of a randomized

controlled trial. J.Occup.Med.Toxicol. 2020;15:8

Stojanovic SD, Fuchs M, Kunz M, Xiao K, Just A, Pich A, Bauersachs J, Fiedler J, Sedding D, Thum T. Inflammatory Drivers of Cardiovascular Disease: Molecular Characterization of Senescent Coronary Vascular Smooth Muscle Cells. Front.Physiol. 2020;11:520

Tongers J, Sieweke JT, Kühn C, Napp LC, Flierl U, Röntgen P, Schmitto JD, Sedding DG, Haverich A, Bauersachs J, Schäfer A. Early Escalation of Mechanical Circulatory Support Stabilizes and Potentially Rescues Patients in Refractory Cardiogenic Shock. Circ.Heart Fail. 2020;13(3):e005853

Veltmann C, Winter S, Duncker D, Jungbauer CG, Wässnig NK, Geller JC, Erath JW, Goeing O, Perings C, Ulbrich M, Roser M, Husser D, Gansera LS, Soezener K, Malur FM, Block M, Fetsch T, Kutyifa V, Klein HU. Protected risk stratification with the wearable cardioverter-defibrillator: results from the WEARIT-II-EUROPE registry. Clin.Res.Cardiol. 2021;110(1):102-113

Wandrer F, Frangez Z, Liebig S, John K, Vondran F, Wedemeyer H, Veltmann C, Pfeffer TJ, Shibolet O, Schulze-Osthoff K, Simon HU, Bantel H. Autophagy alleviates amiodarone-induced hepatotoxicity. Arch.Toxicol. 2020;94(10):3527-3539

Wijeyeratne YD, Tanck MW, Mizusawa Y, Batchvarov V, Barc J, Crotti L, Bos JM, Tester DJ, Muir A, Veltmann C, Ohno S, Page SP, Galvin J, Tadros R, Muggenthaler M, Raju H, Denjoy I, Schott JJ, Gourraud JB, Skoric-Milosavljevic D, Nannenberg EA, Redon R, Papadakis M, Kyndt F, Dagradi F, Castelletti S, Torchio M, Meitinger T, Lichtner P, Ishikawa T, Wilde AAM, Takahashi K, Sharma S, Roden DM, Borggrefe MM, McKeown PP, Shimizu W, Horie M, Makita N, Aiba T, Ackerman MJ, Schwartz PJ, Probst V, Bezzina CR, Behr ER. SCN5A Mutation Type and a Genetic Risk Score Associate Variably With Brugada Syndrome Phenotype in SCN5A Families. Circ.Genom.Precis Med. 2020;13(6):e002911

Willy K, Müller P, Eckardt L, Duncker D. Aktueller Stand der rhythmologischen Ausbildung in Deutschland. Herzschrittmachertherapie Elektrophysiol 2020;31(4):341-344

Zormpas C, Eiringhaus J, Hillmann HAK, Hohmann S, Müller-Leisse J, Schmitto JD, Veltmann C, Duncker D. A novel screening tool to unmask potential interference between S-ICD and left ventricular assist device. J.Cardiovasc. Electrophysiol. 2021;31(12):3286-3292

Zormpas C, Eiringhaus J, Hillmann HAK, Hohmann S, Müller-Leisse J, Schmitto JD, Veltmann C, Duncker D. Eligibility for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in patients with left ventricular assist device. J.Interv. Card.Electrophysiol. 2021;60(2):303-311

Übersichtsarbeiten

Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Eur.Heart J. 2021;42(2):152-161

Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT, Bauersachs J, Bocchi E, Bozkurt B, Braunwald E, Chopra VK, Cleland JG, Ezekowitz J, Filippatos G, Friede T, Hernandez AF, Lam CSP, Lindenfeld J, McMurray JJV, Mehra M, Metra M, Packer M, Pieske B, Pocock SJ, Ponikowski P, Rosano GMC, Teerlink JR, Tsutsui H, Van Veldhuisen DJ, Verma S, Voors AA, Wittes J, Zannad F, Zhang J, Seferovic P, Coats AJS. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur.Heart J. 2020;41(22):2109-2117

Berliner D, Hänselmann A, Bauersachs J. The Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Dtsch Ärztebl Int 2020;117(21):376-386

Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, Harjola VP, Antohi EL, Arrigo M, Gal TB, Celutkiene J, Collins SP, DeBacker D, Iliescu VA, Jankowska E, Jaarsma T, Keramida K, Lainscak M, Lund LH, Lyon AR, Masip J, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Nikolaou M, Piepoli M, Price S, Rosano G, Vieillard-Baron A, Weinstein JM, Anker SD, Filippatos G, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(8):1315-1341

de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, Bauersachs J, Bertero E, Coats AJS, Celutkiene J, Chioncel O, Dodion P, Eschenhagen T, Farmakis D, Bayes-Genis A, Jäger D, Jankowska EA, Kitsis RN, Konety SH,

Larkin J, Lehmann L, Lenihan DJ, Maack C, Moslehi JJ, Müller OJ, Nowak-Sliwinska P, Piepoli MF, Ponikowski P, Pudil R, Rainer PP, Ruschitzka F, Sawyer D, Seferovic PM, Suter T, Thum T, van der Meer P, Van Laake LW, von Haehling S, Heymans S, Lyon AR, Backs J. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur.J.Heart Fail. 2020;22(12):2272-2289

Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(8):1298-1314

Hermans ANL, van der Velden RMJ, Gawalko M, Verhaert DVM, Desteghe L, Duncker D, Manninger M, Heidbuchel H, Pisters R, Hemels M, Pison L, Sohaib A, Sultan A, Steven D, Wijtvliet P, Tieleman R, Gupta D, Dobrev D, Svennberg E, Crijns HJGM, Pluymaekers NAHA, Hendriks JM, Linz D, TeleCheck-AF investigators. On-demand mobile health infrastructures to allow comprehensive remote atrial fibrillation and risk factor management through teleconsultation. Clin.Cardiol. 2020;43(11):1232-1239

Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HB, Castiello T, Celutkiene J, Marques-Sule E, Plymen CM, Piper SE, Riegel B, Rutten FH, Ben Gal T, Bauersachs J, Coats AJS, Chioncel O, Lopatin Y, Lund LH, Lainscak M, Moura B, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Seferovic P, Strömberg A. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur.J.Heart Fail. 2021;23(1):157-174

Klinke A, Schubert T, Müller M, Legchenko E, Zelt JGE, Shimauchi T, Napp LC, Rothman AMK, Bonnet S, Stewart DJ, Hansmann G, Rudolph V. Emerging therapies for right ventricular dysfunction and failure. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1735-1767

Lüsebrink E, Orban M, Kupka D, Scherer C, Hagl C, Zimmer S, Luedike P, Thiele H, Westermann D, Massberg S, Schäfer A, Orban M. Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. Eur.Heart J. 2020;41(38):3753-3761

Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, Lopez-Fernandez T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(11):1945-1960

Mariani S, Napp LC, Lo Coco V, Delnoij TSR, Luermans JGLM, Ter Bekke RMA, Timmermans C, Li T, Dogan G, Schmitto JD, Maessen J, Maesen B, Lorusso R. Mechanical circulatory support for life-threatening arrhythmia: A systematic review. Int.J.Cardiol. 2020;308:42-49

Mariani S, Richter J, Pappalardo F, Belohlavek J, Lorusso R, Schmitto JD, Bauersachs J, Napp LC. Mechanical circulatory support for Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis. Int.J.Cardiol. 2020;316:31-39

Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund L, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berruezo A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Nielsen JC, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsen T, Heidbuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized Implementation of cardiac resynchronization therapy - a call for action for referral and optimization of care. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(12):2349-2369

Schäfer A, Flierl U, Bauersachs J. Anti-thrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. Clin.Res.Cardiol. 2020;

Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. Cardiovasc.Drugs Ther. 2020;34(4):555-568

Stojanovic SD, Fiedler J, Bauersachs J, Thum T, Sedding DG. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis. Eur.Heart J. 2020;41(31):2983-2996

Werner RA, Thackeray JT, Diekmann J, Weiberg D, Bauersachs J, Bengel FM. The Changing Face of Nuclear Cardiology: Guiding Cardiovascular Care Toward Molecular Medicine. J.Nucl.Med. 2020;61(7):951-961

Wu X, Reboll MR, Korf-Klingebiel M, Wollert KC. Angiogenesis After Acute Myocardial Infarction. Cardiovasc.Res. 2021;117(5):1257-1273

Abstracts

2020 wurde 1 Abstract publiziert.

Promotionen

Brandes F (Dr. med.): CTRP 9 - ein neuer Modulator der kardialen Hypertrophie und der Angiogenese.

Hövelmann J (Dr. med.): Kritische Rolle des Glukokortikoidrezeptors in Makrophagen für die Heilung und das Remodeling nach Myokardinfarkt.

Musmann RJ (Dr. med.): The novel mineralocorticoid receptor antagonist finerenone attenuates neointima formation after vascular injury.

Wingert C (Dr. med.): Charakterisierung der Interaktion von Thrombozyten mit anderen Blutzellen beim Myokardinfarkt sowie Einfluss mechanischer Kreislaufunterstützung auf die Thrombozytenfunktion.

Zormpas C (Dr. med.): Elektrokardiographische Veränderungen nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems und deren klinische Relevanz für den subkutanen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator.

Stipendien

Fraccarollo, Daniela (Dr.): HILF-II Stipendium für Fr. Dr. Daniela Fraccarollo

Malik, Zulaikha: 1.10.2019-31.03.2021: Stipendium für Fr. Zulaikha Malik im Rahmen des PhD Programms "Regenerative Science"; Bedeutung eines Eisenmangels in der Skelettmuskulatur für die Herzinsuffizienz

Napp, Christian (Dr.): 1,5 Jahre Stipendium von Abiomed für Dr. L. Christian Napp für Impella 3.0 bei schwerer Aortenklappeninsuffizienz

Ricke-Hoch, Melanie (Dr.): 08/2018-08/2020 DGK Oskar-Lapp-Stipendium der Oskar-Lapp-Stiftung für Fr. Dr. Melanie Ricke-Hoch (20.000 Euro)

Sandu, Mircea-Andrei (PhD): 1.6.16-31.5.2020 DAAD Graduate School Scholarship Stipendium für Mircea-Andrei Sandu (PhD): Protein moonlighting: Myeloid cell-derived BRICK1 enhances tissue repair after acute myocardial infarction

Auszeichnung

Duncker, David (PD Dr.): Fellow of the European Heart Rhythm Association (FEHRA)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Akin, Muharrem (Dr.): BMC Cardiovascular Research, Grossbritannien und Nordirland; Herz, Deutschland; Plos One, Vereinigte Staaten von Amerika

Bauersachs, Johann (Prof. Dr.): Agence nationale de la recherche (ANR), Frankreich, Gutachter; Basic Research in Cardiology, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Cardiovascular Research, Frankreich, Associate Editor; Vereinigte Staaten von Amerika; Circulation, Vereinigte Staaten von Amerika; Circulation Research, Vereinigte Staaten von Amerika; Clinical Research in Cardiology, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Current Heart Failure Reports, Deutschland, Associate Editor; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Gutachter; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland, Vorstandsmitglied; Deutsche Herzstiftung, Deutschland, Gutachter; European Heart Journal, Schweiz; Deputy Editor; European Heart Journal (EHJ), Schweiz, Deputy Editor; European Journal of Heart Failure, Frankreich; European Journal of Heart Failure, Frankreich; European Journal of Heart Failure, Frankreich; European Society of Cardiology (ESC) Communication Committee, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Communication Committee, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Communication Committee, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Guidelines Task Force, Frankreich, Mitglied; European Society

of Cardiology (ESC) Guidelines Task Force, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Guidelines Task Force, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure, Frankreich, Editorial Board – Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure, Frankreich, Editorial Board – Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure, Frankreich, Editorial Board – Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Programme Committee, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Programme Committee, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Programme Committee, Frankreich, Mitglied; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Mitglied; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Sprecher; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Sprecher; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Sprecher; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Mitglied; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Mitglied; Heart Failure Association (HFA), Frankreich, Mitglied; Heart Failure Association (HFA), Frankreich, Mitglied; Heart Failure Association (HFA), Frankreich, Mitglied; Heart Failure Association (HFA) Study Group Peripartum Cardiomyopathy, Frankreich, Vorsitzende/r; Heart Failure Association (HFA) Study Group Peripartum Cardiomyopathy, Frankreich, Vorsitzende/r; Heart Failure Association (HFA) Study Group Peripartum Cardiomyopathy, Frankreich, Vorsitzende/r; Herz - Cardiovascular Diseases, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Herz - Cardiovascular Diseases, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Herz - Cardiovascular Diseases, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Hypertension, Grossbritannien und Nordirland; Hypertension, Grossbritannien und Nordirland; Hypertension, Grossbritannien und Nordirland; INSERM, Frankreich, Gutachter/in; INSERM, Frankreich, Gutachter/in; INSERM, Frankreich, Gutachter/in; JACC, Vereinigte Staaten von Amerika; JACC, Vereinigte Staaten von Amerika; JACC, Vereinigte Staaten von Amerika; Klinische Forschergruppe (KFO) 311, "Präterminales Herz- und Lungenversagen - Entlastung und Reparatur", Medizinische Hochschule Hannover; gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland, Sprecher; Klinische Forschergruppe (KFO) 311, "Präterminales Herz- und Lungenversagen - Entlastung und Reparatur", Medizinische Hochschule Hannover; gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland, Sprecher; Klinische Forschergruppe (KFO) 311, "Präterminales Herz- und Lungenversagen - Entlastung und Reparatur", Medizinische Hochschule Hannover; gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland, Sprecher; Klinische Sektion der Heart Failure Association (HFA), Frankreich, Vorsitzende/r; Klinische Sektion der Heart Failure Association (HFA), Frankreich, Vorsitzende/r; Klinische Sektion der Heart Failure Association (HFA), Frankreich, Vorsitzende/r; Kommission Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutschland, Mitglied; Kommission Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutschland, Vorsitzende/r; Kommission Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutschland, Vorsitzende/r; Kommission Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutschland, Vorsitzende/r; Kommission Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutschland, Mitglied; Kommission Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutschland, Mitglied; Thrombosis Haemostasis, Vereinigte Staaten von Amerika; Thrombosis Haemostasis, Vereinigte Staaten von Amerika; Thrombosis Haemostasis, Vereinigte Staaten von Amerika

Bavendiek, Udo (Prof. Dr.): Executive Board HiGHMed Consortium (Medizininformatik-Initiative), Deutschland; Use Case Cardiology im HiGHMed Consortium (Medizininformatik-Initiative), Deutschland, Leitung

Berliner, Dominik (Dr.): BMC Cardiovascular Disorders, Grossbritannien und Nordirland; Cardiovascular Research, Frankreich; Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC), Deutschland, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC), Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC), Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC), Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure, Frankreich; International Journal of (Cardiovascular) Imaging, Niederlande; Plos One, Vereinigte Staaten von Amerika

Duncker, David (PD Dr.): American Journal of Cardiology, Vereinigte Staaten von Amerika; Ausschuss "Events, Ausbildung und Media" eCardiology der DGK, Deutschland, Mitglied; Bertelsmannstiftung, Deutschland; Cardiovascular Digital Health Journal, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Cardiovascular Digital Health Journal, Vereinigte Staaten von Amerika; Clinical Cardiology, Vereinigte Staaten von Amerika; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland; Europace, Grossbritannien

und Nordirland; European Heart Journal, Schweiz; European Heart Journal Case Reports, Schweiz; European Heart Journal Case Reports, Grossbritannien und Nordirland, Co-Editor; European Heart Rhythm Association (EHRA), Frankreich, Mitglied; European Heart Rhythm Association (EHRA) e-Communication committee, Frankreich, Chairperson; European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure, Frankreich; European Society of Cardiology Heart Failure, Frankreich, Co-Editor; Frontiers in Cardiovascular Medicine, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; Frontiers in Cardiovascular Medicine, Schweiz; Gremium Schirmherrschaft DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie), Deutschland, Mitglied; Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; International Journal of Cardiology, Vereinigte Staaten von Amerika; J Cardiovascular Electrophysiology, Vereinigte Staaten von Amerika; JACC Case Reports, Vereinigte Staaten von Amerika; JACC Clinical Electrophysiology, Vereinigte Staaten von Amerika; Journal of Cardiology, Vereinigte Staaten von Amerika; Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, Vereinigte Staaten von Amerika; Journal of the American Heart Association, Vereinigte Staaten von Amerika; Wissenschaftlicher Beirat DGK Akademie, Deutschland, Mitglied

Fraccarollo, Daniela (Dr.): Basic Research in Cardiology, Deutschland; Cardiovascular Research, Frankreich; Circulation, Vereinigte Staaten von Amerika; European Journal of Immunology, Vereinigte Staaten von Amerika; Hypertension, Vereinigte Staaten von Amerika; PlosOne, Vereinigte Staaten von Amerika; Scientific Reports, Grossbritannien und Nordirland

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.): Aufsichtsrat Charité, Deutschland; Basic Research in Cardiology, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Beirat GWP MHH, Deutschland, Mitglied; Beirat NIFE MHH, Deutschland, Mitglied; Beirat Zentrales Tierlabor MHH, Deutschland, Mitglied; Cardiovascular Research, Frankreich, Editorial Board – Mitglied; Cardiovascular Research, Frankreich; Circulation, Vereinigte Staaten von Amerika; Circulation Research, Vereinigte Staaten von Amerika; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland, Mitglied; European Heart Journal, Schweiz; European Heart Journal, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; European Journal Heart Failure, Frankreich; European Society of Cardiology (ESC), Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology Heart Failure, Frankreich, Editorial Board – Mitglied; European Society of Cardiology Working Group Myocardial Infarction, Frankreich, Mitglied; Excellence Cluster Rebirth, Deutschland, Vorstandsmitglied; Fachbereich Medizin der Philipps Universität Marburg, Deutschland; Frontiers, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; Fund for Scientific Research - FNRS (F.R.S.-FNRS), Belgien; Heart Failure Association (HFA) Committee on Translational Research, Frankreich, Mitglied; Heart Failure Study Group on PPCM, Deutschland; International Society for Heart Research (ISHR), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied; IT-Beirat MHH, Deutschland, Mitglied; JAK-STAT (LandesBioscience), Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Journal of Clinical Investigation, Vereinigte Staaten von Amerika; Kommission für zentrale Forschungseinrichtungen der MHH, Deutschland, Mitglied; Landeshochschulkonferenz Niedersachsen, Deutschland, Mitglied; Mentorenprogramm MHH, Deutschland; Mentorenprogramm Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Deutschland; Mentorenprogramm Universitätsklinik Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland; Nature Medicine, Grossbritannien und Nordirland; Programmkommission European Society of Cardiology, Frankreich, Mitglied; Wissenschaftsrat Deutschland, Deutschland, Mitglied

Kempf, Tibor (Prof. Dr.): Deutsche Forschungsgemeinschaft Klinische Forschergruppe 311, Deutschland; European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure, Frankreich; Ina-Pichlmeyer-Programm, Deutschland

Napp, Christian (Dr.): American Heart Journal, Vereinigte Staaten von Amerika; Artificial Organs, Vereinigte Staaten von Amerika; Cardiovascular Revascularization Medicine, Vereinigte Staaten von Amerika; Critical Care, Vereinigte Staaten von Amerika; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland; European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure, Frankreich; F1000, Grossbritannien und Nordirland; Heart, Vereinigte Staaten von Amerika; Heart Failure Reviews, Vereinigte Staaten von Amerika; International Journal of Cardiology, Vereinigte Staaten von Amerika; Journal of Heart and Lung Transplantation, Vereinigte Staaten von Amerika; Journal of Thoracic Disease, Hong Kong, Editorial Board – Mitglied; Multistars-AMI Chair Clinical Events Committee, Schweiz; Perfusion, Vereinigte Staaten von Amerika

Riehle, Christian Michael (Dr.): Basic Research in Cardiology, Deutschland; Cardiovascular Research, Frankreich; Clinical Research in Cardiology, Deutschland; Deutsche Stiftung für Herzforschung, Deutschland; European Society of Cardiology

(ESC) Heart Failure, Frankreich; European Society of Cardiology Heart Failure, Frankreich, Co-Editor; Hypertension, Vereinigte Staaten von Amerika

Schäfer, Andreas (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland; Frontiers in Cardiovascular Medicine, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; National PI der DanGer Shock Studie zu Impella im Kardiogenen Schock, Deutschland; PLoS ONE, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied

Sonnenschein, Kristina (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA), Deutschland, Gewählte Sprecherin der jungen Angiologen

Veltmann, Christian (Prof. Dr.): Current Heart Failure Reports, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland, Mitglied; Europace, Frankreich; European Heart Journal, Schweiz; European Heart Rhythm Association (EHRA), Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC), Frankreich, Mitglied; Heart Rhythm, Vereinigte Staaten von Amerika; Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Herzstiftung, Deutschland

Westhoff-Bleck, Mechthild (PD Dr.): Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland; Frontiers Psychiatry, Grossbritannien und Nordirland

Widder, Julian (Prof. Dr.): Catheterization and Cardiovascular Interventions, Vereinigte Staaten von Amerika, Reviewer; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland; Plos One, Vereinigte Staaten von Amerika, Reviewer

Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr.): Basic Research in Cardiology, Deutschland; Editorial Board – Mitglied; Cardiovascular Research, Frankreich; Circulation, Vereinigte Staaten von Amerika; Clinical Chemistry, Grossbritannien und Nordirland; Clinical Research in Cardiology, Deutschland; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutschland; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung: AG Interventionelle Kardiologie, Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung: AG Stammzellen, Deutschland, Mitglied; Deutsche Herzstiftung, Deutschland; European Heart Journal, Schweiz; European Heart Journal, Grossbritannien und Nordirland, Editorial Board – Mitglied; European Society of Cardiology, Frankreich, Editorial Board – Mitglied; Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Vereinigte Staaten von Amerika; Journal of the American College of Cardiology, Vereinigte Staaten von Amerika; Nature Communications, Grossbritannien und Nordirland

Patente

Wollert, Kai Christoph (Prof. Dr.): Myeloid-derived growth factor for use in treating or preventing fibrosis, hypertrophy or heart failure

Klinik für Rheumatologie

Direktor: Prof. Dr. Reinhold Schmidt (bis 31.03.2020)
Direktor: Prof. Dr. Torsten Witte (ab 01.04.2020)
Tel.: 0511-532 6657 • E-Mail: Witte.Thorsten@mh-hannover.de

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A multicenter, open-label extension study to assess the long-term safety, tolerability and efficacy of Bimecizumab in the treatment of study participants with active axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis
» Projektleitung: Riechers, Elke (Dr.)

A multicenter, Phase 2B, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of Bimekizumab in subjects with active ankylosing spondylitis
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Paralle-group Study of Ustekinumab inten Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus.
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sirukumab in the Treatment of Patients with Giant Cell Arteritis
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study followed by an observational period to evaluate the efficacy and safety of Dapirolizumab pegol in subjects with moderately to serverely active systemic Lupus erythematosus
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subject with Giant Cell Arteritis
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switchioong to long-acting cabotegravir plus longacting rilpivirine from current INI- NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1 infected adults who are virological supressed
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety and tolera- bility of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed.
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

A phase 1 b, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of JNJ-56022473 in subjects with Systemic Lupus Erythematosus (56022473SLE1001)
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

A PHASE 2B, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, DOSERANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF PF-06700841 IN PARTICIPANTS WITH ACTIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)
» Projektleitung: Riechers, Elke (Dr.)

A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of Ustekinumab in the treatment of subjects with active Nonradiographic Acial Spondyloarthritis (CNTO1275AKS3003)
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

A Phase 3 Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Abatacept in Adults with Active Primary Sjögrens Syndrome
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects with Axial Spondyloarthritis
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

ABT-122 bei aktiver psoriasisarthritis nach MTX-Versagen, open extension.
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

ARATA- Langzeitwirksamkeit von Verträglichkeit von subkutan verabreichtem RoActemra bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

atlas-2 207966
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

Care4Rheumatology: developing a comprehensive health workforce map to build capacity for better patient services and early diagnosis
» Projektleitung: Ernst, Diana (PD Dr.)

Chronic abstructive pulmonary disease (COPD) in HIV infected patients
» Projektleitung: Dopfer-Jablonka, Alexandra (PD Dr.); Förderung: Gilead Sciences Europe Ltd.

CONSUL- Untersuchung des Einflusses einer Kombination aus einem kortisonfreien Antirheumatikum und TNF Blocker verglichen mit TNF blocker allein auf die Entwicklung von knöchernen Strukturschäden in der Wirbelsäule bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew)
» Projektleitung: Riechers, Elke (Dr.)

DELIVER-CARE - Delegation und Vernetzung bei chronisch-inflammatorischen Erkrankungen
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.); Förderung: DLR-Projektträger

Detektion und Evaluation neuer Antikörper bei Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Speicheldrüsensonographie und etablierter Diagnostik. -Neue Antikörper und Diagnostik bei Sjögren-Sandrom
» Projektleitung: Ernst, Diana (PD Dr.)

Digitales Infektionsmonitoring von Kontaktpersonen und Immunidefizienten (Projekt)
» Projektleitung: Behrens, Georg Martin Norbert (Prof. Dr.)

eine multizentrische, multinationale, nicht interventionelle studie mit certolizumab pegol im vergleich mit einem anderen subku
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Eine Open-Label-Studie mit mehreren Zentren und randomisierten Studien, die untersucht werden soll. Integrase-Inhibitor gegen verstärkten Protease-Inhibitor Antiretroviral. Therapie für Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung (LAPTOP).
» Projektleitung: Behrens, Georg Martin Norbert (Prof. Dr.)

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von KPL- 301 bei Riesenzellarthritis.
» Projektleitung: Riechers, Elke (Dr.)

Einmalige Zuwendung für Forschung und Lehre
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Einnahmen aus der Vermarktung des Patents über den Nachweis von Antikörpern gegen CD74
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

EuroSida Respond Study: International Cohort Consortium of Infectious Disease (RESPOND) is a non-interventional, non-randomized open-label, multi-cohort observational study on integrase inhibitors in HIV infection.
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

Eurosida-EuroCoord: Sammlungvon Daten
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Evaluation der Serokonversionsrate bei medizinischem Personal gegen COVID und Telefonsprechstunde bei rheumatologischen Erkrankungen
» Projektleitung: Dopfer-Jablonka, Alexandra (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Evaluation neuer Antikoerper bei Patienten mit Sjoegren Syndrom im Vergleich zur Speicheldruesensonographie und etablierten Diagnostik
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

GAIN - Deutsches Netzwerk für die Erforschung und Therapieoptimierung von Patienten mit Mult-Organ-Autoimmunerkrankungen - Biobank-Hub und Teilprojekt 10: Identifizierung epigenetischer Faktoren
» Projektleitung: Atschekzei, Faranaz (Dr.); Förderung: BMBF

GSK 201637
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

HARMONIzation and integrative analysis of regional, national and international Cohorts on primary Sjögren's Syndrome (pSS) towards improvedstratification, treatment and health policy making — HarmonicSS
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.); Förderung: European Commission

International SpA autoantibody trial
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

JUMBO: DFRZ - langzeitstudie biologika / MTX bei juveniler arthritis
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Klinische Prüfung mit der Prüfmedikation MK-8591A (Doravirine/Islatravir (DOR/ISL))
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

Klinische Surveillance der HIV-Krankheit (ClinSurv HIV)
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

LZ-Beobachtung zur Erfassung von Real Life Daten von Secukinumab zur Behandlung von PsA und AS
» Projektleitung: Riechers, Elke (Dr.)

MK-1439-018
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

MK-85914A (Doravirine/Islatrvfir (DOR/ISL))
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3b-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan verabreichtem Guselkumab an Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit Anti-Tumor-Nekrose-Faktor alpha (Anti-TNFa).
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

Neue genetische Faktoren bei autoflammatorischen Erkankungen
» Projektleitung: Sogkas, Georgios (PhD)

NIS zur Untersuchung des Einflusses von CRP-Werten auf die Real-World-Effektivität von Upadacitinib bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

PASS-HyQvia
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Phase III: Wirksamkeit u. Sicherheit von Belimumab in Kombination mit RTX bei SLE

» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

Phase II-Studie mit Canakinumab (Ilaris) zur Behandlung des Still-Syndroms des Erwachsenen / CONSIDER
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.)

Prüfung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cabotegravir durchzuführen.
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

Rabbit
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Stipends for Women after maternity leave or Child Care Times
» Projektleitung: Dopfer-Jablonka, Alexandra (PD Dr.); Förderung: DZIF

Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START)
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Taxonomy, Treatment, Targets and Remission
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.); Förderung: European Commission

To determine whether early ART is duperior to deferred ART in delaying the occurence of a composite outcome consisting of AIDS,
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

TTU 04.816_00: An integrated approach for HIV-cure "Shock and Kill" strategies (ehemals : TTU 04.810)
» Projektleitung: Behrens, Georg Martin Norbert (Prof. Dr.)

TTU 04.817_00: Treatment strategies inprimary infection to cure HIV (TopHIV) (ehemals : TTU 04.811)
» Projektleitung: Behrens, Georg Martin Norbert (Prof. Dr.)

TTU 07.806_00: Host biomarker of infection control: Clinicall, immunological & genomic anaysis of immunodeficient patients defin ing new frontiers of infection-host interaction (ehemals TTU 07.801)
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

Verbesserte Versorgung durch Einsatz von Rheumatologischer Fach-Assistenz bei komplexen rheumatologischen Erkrankungen (BENEFIT)
» Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

Verbesserung der rheumatilogischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation
» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Wirksamkeit und Verträglichkeit von GSK1265744 und TMC278
» Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr.)

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Secukinumab bei Pat. mit AS oder Psoriasisarthritis

» Projektleitung: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Alberts A, Klingberg A, Wessig AK, Combes C, Witte T, Brand K, Pich A, Neumann K. C-reactive protein (CRP) recognizes uric acid crystals and recruits proteases C1 and MASP1. Sci.Rep. 2020;10(1):6391

Ansari AW, Sharif-Askari FS, Jayakumar MN, Mohammed AK, Sharif-Askari NS, Venkatachalam T, Mahboub B, Schmidt RE, Hamoudi RA, Halwani R, Hamid Q. Azithromycin Differentially Alters TCR-Activated Helper T Cell Subset Phenotype and Effector Function. Front.Immunol. 2020;11:556579

Baier C, Ebadi E, Mett TR, Stoll M, Küther G, Vogt PM, Bange FC. Epidemiologic and Molecular Investigation of a MRSA Outbreak Caused by a Contaminated Bathtub for Carbon Dioxide Hydrotherapy and Review of the Literature. Can.J.Infect.Dis.Med.Microbiol. 2020;2020:1613903

Baraliakos X, Witte T, De Clerck L, Frediani B, Collantes-Estevez E, Katsifis G, VanLunen B, Kleine E, Hoepken B, Bauer L, Goodson N. Effectiveness and safety of 12-month certolizumab pegol treatment for axial spondyloarthritis in real-world clinical practice in Europe. Rheumatology (Oxford) 2020;60(1):113-124

Baerlecken N, Pursche N, Witte T, Kniesch K, Höpfner M, Ernst D, Moosig F, Seeliger B, Prasse A. Presence of Antibodies Binding to Negative Elongation Factor E in Sarcoidosis. J.Clin.Med. 2020;9(3):

Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, Schulte B, Streeck H, Förster R, Bosnjak B, Willenzon S, Boeck AL, Thu Tran A, Thiele T, Graalmann T, Kayser MZ, Zychlinsky Scharff A, Dopfer C, Horke A, Pink I, Witte T, Wetzke M, Ernst D, Jablonka A, Happle C. Strategic Anti-SARS-CoV-2 Serology Testing in a Low Prevalence Setting: The COVID-19 Contact (CoCo) Study in Healthcare Professionals. Infect.Dis.Ther. 2020;9(4):837-849

Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, Witte T, Ernst D, Happle C, Jablonka A. Perceived versus proven SARS-CoV-2-specific immune responses in health-care professionals. Infection 2020;48(4):631-634

Beider S, Flohr S, Gehlert S, Witte T, Ernst D. Zusammenhang von körperlicher Aktivität mit Fatigue und Funktionskapazität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Z.Rheumatol. 2021;80(2):113-121

Beretta L, Barturen G, Vigone B, Bellocchi C, Hunzelmann N, De Langhe E, Cervera R, Gerosa M, Kovacs L, Ortega Castro R, Almeida I, Cornec D, Chizzolini C, Pers JO, Makowska Z, Lesche R, Kerick M, Alarcon-Riquelme ME, Martin J, PRECISESADS SSc substudy group, PRECISESADS Flow Cytometry study group. Genome-wide whole blood transcriptome profiling in a large European cohort of systemic sclerosis patients. Ann.Rheum.Dis. 2020;79(9):1218-1226

Blockus S, Sake SM, Wetzke M, Grethe C, Graalmann T, Pils M, Le Goffic R, Galloux M, Prochnow H, Rox K, Hüttel S, Rupcic Z, Wiegmann B, Dijkman R, Rameix-Welti MA, Eleouet JF, Duprex WP, Thiel V, Hansen G, Brönstrup M, Haid S, Pietschmann T. Labyrinthopeptins as virolytic inhibitors of respiratory syncytial virus cell entry. Antiviral Res. 2020;177:104774

Boffito M, Ryom L, Spinner C, Martinez E, Behrens G, Rockstroh J, Hohenauer J, Lacombe K, Psichogyiou M, Voith N, Mallon P, Branco T, Svedhem V, dArminio Monforte A. Clinical management of ageing people living with HIV in Europe: the view of the care providers. Infection 2020;48(4):497-506

Borst K, Flindt S, Blank P, Larsen PK, Chhatbar C, Skerra J, Spanier J, Hirche C, König M, Alanentalo T, Hafner M, Waibler Z, Pfeffer K, Sexl V, Sutter G, Müller W, Graalmann T, Kalinke U. Selective reconstitution of IFNgamma gene function in Ncr1+ NK cells is sufficient to control systemic vaccinia virus infection. PLoS Pathog. 2020;16(2):e1008279

Bosnjak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, Bernhardt G, Ravens I, Ritter C, Schultze-Florey CR, Gödecke N, Martens J, Kleine-Weber H, Hoffmann M, Cossmann A, Yilmaz M, Pink I, Hoeper MM, Behrens GMN, Pöhlmann S, Blasczyk R, Schulz TF, Forster R. Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. Cellular&Molecular Immunology 2021;18(4):936-944

Butryn M, Neumann J, Rolfes L, Bartels C, Wattjes MP, Mahmoudi N, Seeliger T, Konen FF, Thiele T, Witte T, Meuth SG, Skripuletz T, Pawlitzki M. Clinical, Radiological, and Laboratory Features of Spinal Cord Involvement in Primary Sjogren's Syndrome. J.Clin.Med. 2020;9(5):

Do L, Granasen G, Hellman U, Lejon K, Geijer M, Baraliakos X, Witte T, Forsblad-d'Elia H. Anti-CD74 IgA autoantibodies in radiographic axial spondyloarthritis; a longitudinal Swedish study. Rheumatology (Oxford) 2020;

Dopfer C, Wetzke M, Zychlinsky Scharff A, Mueller F, Dressler F, Baumann U, Sasse M, Hansen G, Jablonka A, Happle C. COVID-19 related reduction in pediatric emergency healthcare utilization - a concerning trend. BMC Pediatr. 2020;20(1):427

Gaborit BJ, Bergmann JF, Mussini C, Arribas JR, Behrens G, Walmsley S, Pozniak A, Raffi F. Plea for multitargeted interventions for severe COVID-19. Lancet Infect.Dis. 2020;20(10):1122-1123

Gonzalez-Serna D, Ochoa E, Lopez-Isac E, Julia A, Degenhardt F, Ortego-Centeno N, Radstake TRDJ, Franke A, Marsal S, Mayes MD, Martin J, Marquez A, Scleroderma Genetic Consortium. A cross-disease meta-GWAS identifies four new susceptibility loci shared between systemic sclerosis and Crohn's disease. Sci.Rep. 2020;10(1):1862

Gross R, Bauer R, Krüger F, Rücker-Braun E, Olari LR, Ständker L, Preising N, Rodriguez AA, Conzelmann C, Gerbl F, Sauter D, Kirchhoff F, Hagemann B, Gacanin J, Weil T, Ruiz-Blanco YB, Sanchez-Garcia E, Forssmann WG, Mankertz A, Santibanez S, Stenger S, Walther P, Wiese S, Spellerberg B, Münch J. A Placenta Derived C-Terminal Fragment of beta-Hemoglobin With Combined Antibacterial and Antiviral Activity. Front.Microbiol. 2020;11:508

Ho GT, Hiemisch W, Pich A, Behrens GMN, Blasczyk R, Bade-Doeding C. The Loss of HLA-F/KIR3DS1 Ligation Is Mediated by Hemoglobin Peptides. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(21):

Jablonka A, Etemadi H, Adriawan IR, Ernst D, Jacobs R, Buyny S, Witte T, Schmidt RE, Atschekzei F, Sogkas G. Peripheral Blood Lymphocyte Phenotype Differentiates Secondary Antibody Deficiency in Rheumatic Disease from Primary Antibody Deficiency. J.Clin.Med. 2020;9(4):

Joean O, Thiele T, Schütz K, Schwerk N, Sedlacek L, Kalsdorf B, Baumann U, Stoll M. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: a report of cosmopolitan microbial migration and an analysis of best management practices. BMC Infect.Dis. 2020;20(1):678

Konen FF, Wurster U, Witte T, Jendretzky KF, Gingele S, Tumani H, Sühs KW, Stangel M, Schwenkenbecher P, Skripuletz T. The Impact of Immunomodulatory Treatment on Kappa Free Light Chains as Biomarker in Neuroinflammation. Cells 2020;9(4):

Kuhlmann E, Falkenbach M, Klasa K, Pavolini E, Ungureanu MI. Migrant carers in Europe in times of COVID-19: a call to action for European health workforce governance and a public health approach. Eur.J.Public Health 2020;30(Supplement_4):iv22-iv27

Le Lann L, Jouve PE, Alarcon-Riquelme M, Jamin C, Pers JO, PRECISESADS Flow Cytometry Study Group, PRECISESADS Clinical Consortium. Standardization procedure for flow cytometry data harmonization in prospective multicenter studies. Sci.Rep. 2020;10(1):11567

Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bulashevska A, Camacho-Ordonez N, Varjosalo M, Kinnunen M, de Vries E, van der Meer JWM, Ameratunga R, Roifman CM, Schejter YD, Kobbe R, Hautala T, Atschekzei F, Schmidt RE, Schröder C, Stepensky P, Shadur B, Pedroza LA, van der Flier M, Martinez-Gallo M, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Shcherbina A, Kuzmenko N, Zakharova V, Neves JF, Svec P, Fischer U, Ip W, Bartsch O, Baris S, Klein C, Geha R, Chou J, Alosaimi M, Weintraub L, Boztug K, Hirschmugl T, Dos Santos Vilela MM, Holzinger D, Seidl M, Lougaris V, Plebani A, Alsina L, Piquer-Gibert M, Deya-Martinez A, Slade CA, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Hammarstrom L, Kuismin O, Helminen M, Allen HL, Thaventhiran JE, Freeman AF, Cook M, Bakhtiar S, Christiansen M, Cunningham-Rundles C, Patel NC, Rae W, Niehues T, Brauer N, Syrjänen J, Seppänen MRJ, Burns SO, Tuijnenburg P, Kuijpers TW, NIHR BioResource, Warnatz K, Grimbacher B, NIHR BioResource. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. J.Allergy Clin.Immunol. 2020;146(4):901-911

Lotta G, Kuhlmann E. When informal work and poor work conditions backfi-

re and fuel the COVID-19 pandemic: Why we should listen to the lessons from Latin America. Int.J.Health Plann.Manage. 2020;

Melzer C, Jacobs R, Dittmar T, Pich A, von der Ohe J, Yang Y, Hass R. Reversible Growth-Arrest of a Spontaneously-Derived Human MSC-Like Cell Line. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(13):E4752.

Möhn N, Pul R, Kleinschnitz C, Prüss H, Witte T, Stangel M, Skripuletz T. Implications of COVID-19 Outbreak on Immune Therapies in Multiple Sclerosis Patients-Lessons Learned From SARS and MERS. Front.Immunol. 2020;11:1059

Müller F, Hummers E, Hillermann N, Dopfer C, Jablonka A, Friede T, Simmenroth A, Wetzke M. Factors Influencing the Frequency of Airway Infections in Underage Refugees: A Retrospective, Cross Sectional Study. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(18):

Safreed-Harmon K, Kall M, Anderson J, Azzopardi-Muscat N, Behrens GMN, d'Arminio Monforte A, Davidovich U, Noori T, Lazarus JV. Ability to Monitor National Responses to the HIV Epidemic"Beyond Viral Suppression": Findings From Six European Countries. Front.Public.Health. 2020;8:36

Samri A, Chalouni M, Blanco J, Behrens G, Kelleher P, Massanella M, Ahmad F, Clotet B, Plettenberg A, Katlama C, Richert L, Raffi F, Autran B, Thiebaut R, and NEAT 001/ANRS 143 Trial Study Group. Influence of the ARV regimen on the early changes in plasma HIV RNA and immune activation at initiation of antiretroviral therapy in naive HIV-1-infected patients. J.Acquir. Immune Defic.Syndr. 2021;86(5):e146-e149

Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgereit F, Czihal M, Dechant C, Dejaco C, Garske U, Henes J, Holle JU, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Nölle B, Moosig F, Rech J, Scheuermann K, Schmalzing M, Schmidt WA, Schneider M, Schulze-Koops H, Venhoff N, Villiger PM, Witte T, Zänker M, Hellmich B. S2k-Leitlinie (Kurzfassung): Management der Grossgefässvaskulitiden. Z.Rheumatol. 2020;79(9):937-942

Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgereit F, Czihal M, Dechant C, Dejaco C, Garske U, Henes J, Holle JU, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Nölle B, Moosig F, Rech J, Scheuermann K, Schmalzing M, Schmidt WA, Schneider M, Schulze-Koops H, Venhoff N, Villiger PM, Witte T, Zänker M, Hellmich B. S2k-Leitlinie: Management der Grossgefässvaskulitiden. Z.Rheumatol. 2020;79(Suppl 3):67-95

Seeliger T, Bönig L, Witte T, Thiele T, Lesinski-Schiedat A, Stangel M, Lenarz T, Prenzler NC, Skripuletz T. Hearing dysfunction in patients with Neuro-Sjogren: a cross-sectional study. Ann.Transl.Med. 2020;8(17):1069-20-1856

Seeliger T, Jacobsen L, Hendel M, Bönig L, Kristian Prenzler NK, Thiele T, Ernst D, Witte T, Stangel M, Kopp B, Skripuletz T. Cognitive impairment in patients with Neuro-Sjogren. Ann.Clin.Transl.Neurol. 2020;7(8):1352-1359

Sogkas G, Adriawan IR, Dubrowinskaja N, Atschekzei F, Schmidt RE. Homeostatic and pathogenic roles of PI3Kdelta in the human immune system. Adv.Immunol. 2020;146:109-137

Sogkas G, Dubrowinskaja N, Adriawan IR, Anim M, Witte T, Schmidt RE, Atschekzei F. High frequency of variants in genes associated with primary immunodeficiencies in patients with rheumatic diseases with secondary hypogammaglobulinaemia. Ann.Rheum.Dis. 2020;

Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, Skripuletz T, Schmidt RE, Witte T, Jablonka A, Ernst D. Lung Involvement in Primary Sjogren's Syndrome-An Under-Diagnosed Entity. Front.Med.(Lausanne) 2020;7:332

Stecher M, Chaillon A, Stephan C, Knops E, Kohmer N, Lehmann C, Eberle J, Bogner J, Spinner CD, Eis-Hübinger AM, Wasmuth JC, Schäfer G, Behrens G, Mehta SR, Vehreschild JJ, Hoenigl M. Drug Resistance Spread in 6 Metropolitan Regions, Germany, 2001-2018(1). Emerg.Infect.Dis. 2020;26(10):2439-2443

Stecher M, Schommers P, Kollan C, Stoll M, Kuhlendahl F, Stellbrink HJ, Wasmuth JC, Stephan C, Hamacher L, Lehmann C, Boesecke C, Bogner J, Esser S, Fritzsche C, Haberl A, Hoffmann C, Jensen B, Schwarze-Zander C, Platten M, Fätkenheuer G, Schmidt D, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Vehreschild JJ, ClinSurv Study Group. Treatment modification after starting cART in people living with HIV: retrospective analysis of the German ClinSurv HIV Cohort 2005-2017. Infection 2020;48(5):723-733

Tewes S, Hensen B, Jablonka A, Gawe D, Kastikainen M, Happle C, Carlens J, Bert-

hold LD, Wacker F. Tuberculosis screening during the 2015 European refugee crisis. BMC Public Health 2020;20(1):200

Theobald SJ, Kreer C, Khailaie S, Bonifacius A, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Mach M, Backovic M, Ballmaier M, Koenig J, Olbrich H, Schneider A, Volk V, Danisch S, Gieselmann L, Ercanoglu MS, Messerle M, Kaisenberg CV, Witte T, Klawonn F, Meyer-Hermann M, Klein F, Stripecke R. Repertoire characterization and validation of gB-specific human IgGs directly cloned from humanized mice vaccinated with dendritic cells and protected against HCMV. PLoS Pathog. 2020;16(7):e1008560

Thiagarajan D, Oparina N, Lundstrom S, Zubarev R, Sun J, PRECISESADS Clinical Consortium, Alarcon-Riquelme M, Frostegard J. IgM antibodies against malondialdehyde and phosphorylcholine in different systemic rheumatic diseases. Sci.Rep. 2020;10(1):11010

van Kempen TS, Leijten EFA, Lindenbergh MFS, Nordkamp MO, Driessen C, Lebbink RJ, Baerlecken N, Witte T, Radstake TRDJ, Boes M. Impaired proteolysis by SPPL2a causes CD74 fragment accumulation that can be recognized by anti-CD74 autoantibodies in human ankylosing spondylitis. Eur.J.Immunol. 2020;50(8):1209-1219

Witte T. Ein langjähriges Sjögren-Syndrom ohne erhöhtes Lymphomrisiko. Z.Rheumatol. 2020;79(6):571-573

Witte T. Neue Antikörper in der Diagnostik. Z.Rheumatol. 2020;79(10):1022-1024

Witte T, Köhler M, Georgi J, Schweikhard E, Matthias T, Baerlecken N, Hermann KG, Sieper J, Rudwaleit M, Poddubnyy D. IgA antibodies against CD74 are associated with structural damage in the axial skeleton in patients with axial spondyloarthritis. Clin.Exp.Rheumatol. 2020;38(6):1127-1131

Zabotti A, Zandonella Callegher S, Tullio A, Vukicevic A, Hocevar A, Milic V, Cafaro G, Carotti M, Delli K, De Lucia O, Ernst D, Ferro F, Gattamelata A, Germano G, Giovannini I, Hammenfors D, Jonsson MV, Jousse-Joulin S, Macchioni P, Parisi S, Perricone C, Stradner MH, Filipovic N, Tzioufas AG, Valent F, De Vita S. Salivary Gland Ultrasonography in Sjogren's Syndrome: A European Multicenter Reliability Exercise for the HarmonicSS Project. Front.Med.(Lausanne) 2020;7:581248

Übersichtsarbeiten

Aringer M, Baerwald C, Bergner R, Feuchtenberger M, Gebhardt C, Hagen M, Keysser G, Lorenz HM, Witte T. Rheumatologie im Medizinstudium. Z.Rheumatol. 2021;80(1):2-8

Lorenz HM, Aringer M, Braun J, Hoyer BF, Krause A, Meyer-Olson D, Mucke J, Rudwaleit M, Schneider M, Sewerin P, Späthling-Mestekemper S, Specker C, Voormann A, Wagner U, Wendler J, Schulze-Koops H. Leitbild der Rheumatologinnen und Rheumatologen in der Deutschen Gesellschaft fur Rheumatologie e.V. (DGRh e.V.) : Wir sind die Rheumatologie. Z.Rheumatol. 2020;79(10):1018-1021

Möhn N, Konen FF, Pul R, Kleinschnitz C, Prüss H, Witte T, Stangel M, Skripuletz T. Experience in Multiple Sclerosis Patients with COVID-19 and Disease-Modifying Therapies: A Review of 873 Published Cases. J.Clin.Med. 2020;9(12):

Abstracts

2020 wurden 4 Abstracts publiziert.

Promotionen

Beider R (Dr. rer. biol. hum.): Krankheitsverlauf und Lebensqualität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Rahmen der integrierten Patientenversorgung in Niedersachsen.

Klose KE (Dr. med.): CD74 ist ein T- Zell Antigen bei der Spondyloarthritis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Knegendorf, Leonard: Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutschland, Mitglied; Görres-Gesellschaft zur Pflege der Wissenschaft, Deutschland, Mitglied

Traidl, Stephan (Dr.): JEADV, Grossbritannien und Nordirland, Gutachter/in; Journal Allergy, Grossbritannien und Nordirland, Editorial Board – Mitglied

Witte, Torsten (Prof. Dr.): Beirat der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Deutschland

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511-532 6319 • E-Mail: Haller.Hermann@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/nephrologie

Keywords: Acute renal failure - dialysis - immunadsorption - plasmapheresis - chronic renal failure - transplantation - humoral rejection - vasculitis - hemolytic uremic Syndrome - diabetic nephropathy - rare renal disease - endothelial function - glycocalyx - regeneration and stem cells

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen sind auf den Gebieten Nierenregeneration, Transplantation, entzündliche Nierenerkrankungen und diabetische Nephropathie. Alle unsere Forschungen sind translational ausgerichtet und versuchen damit, die Brücke zwischen dem Labor einerseits und der Klinik andererseits herzustellen. Dies bedeutet auch, dass neben der fokussierten wissenschaftlichen Fragestellung Patienten mit diesen Erkrankungen in unseren Ambulanzen gesehen und betreut werden. Folgende Krankheiten bzw. Krankheitsmechanismen sind in unserer Klinik von besonderem Interesse und werden in spezialisierten Ambulanzen betreut:

» Systemische, inflammatorische Syndrome mit Nierenbeteiligung (Prof. Dr. med. Annette Wagner)

» Entzündliche, glomeruläre Nierenerkrankungen wie membranöse Glomerulonephritis und fokale Glomerulosklerose (Dr. med. Svetlana Lovric)

» Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung wie Lupus erythematodes oder ANCA-positive Vaskulitis (Dr. med. Vega Gödecke)

» Thrombotische Mikroangiopathien wie hämolytisch-urämisches Syndrom (Dr. med. Jessica Kaufeld, Prof. Dr. med. Hermann Haller)

» Nierentransplantation (PD Dr. Dr. Gunilla Einecke, Prof. Dr. med. Wilfried Gwinner)

» Interstitielle Nierenerkrankungen und polyzystische Nierenerkrankungen (PD Dr. med. Roland Schmitt)

» Auf dem Gebiet der Hypertonie ist es vor allem die renovaskuläre Hypertonie sowie schwer behandelbare, sogenannte „therapie-resistente" Hypertonieformen (Prof. Dr. med. Florian Limbourg).

» In den letzten Jahren sind zu diesen etablierten Schwerpunkten die Tubulo-Amyloidosen (Dr. med. Vega Gödecke) und Speicherkrankheiten wie der Morbus Fabry (Dr. med. Jessica Kaufeld) dazugekommen.

» Im klinischen Bereich werden außerdem auf den Intensivstationen akutes Nierenversagen und Sepsis (Prof. Dr. med. Sascha David) untersucht.

Auf dem Gebiet der Dialyse werden vor allem Patienten mit Peritonealdialyse untersucht. (Dr. med. Marcus Hiss).

Die verschiedenen, experimentellen Arbeitsgruppen unserer Klinik beschäftigen sich mit den zellulären und molekularen Mechanismen dieser Krankheiten: Die Innenseite der Gefäße, das Endothel, wird durch die Arbeitsgruppen (AG) Haller, AG David, AG Vietinghoff, AG Wagner und AG Einecke untersucht. Dabei stehen unterschiedliche pathophysiologische Prozesse wie Inflammation, das Komplementsystem oder die Glykokalyx des Endothels im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Benachbarte Zellsysteme der Kapillaren wie Podozyten oder Tubulusepithelien werden von der AG Schmitt analysiert. Therapeutisch werden neue Verfahren in der Dialyse sowie der Immunadsorption untersucht. Auch hier stehen zelluläre Mechanismen wie Mesothelzellen bei Peritonealdialyse (AG Haller) oder Stammzellen bei Regeneration (AG Gwinner) im Vordergrund. Auf dem Gebiet des Bluthochdrucks sind es die renovaskuläre Hypertonie (AG Limbourg) und die therapie-resistenten Hypertonieformen.

Alle unsere wissenschaftlichen (und klinischen) Bemühungen zielen daraufhin, gesunde Nieren (wieder)herzustellen. Wir haben deshalb damit begonnen, unsere Expertise für die Frage der Nierenregeneration zu fokussieren. Es besteht eine Förderung für die Entwicklung von Flusskammern für Mikrogefäße. Zusammen mit internationalen Partnern wollen wir die Mechanismen der Regeneration von Nierengewebe verstehen und damit eine „neue Niere" bauen, d.h. mit Hilfe von Stammzellen und einer Matrixstruktur funktionsfähiges, neues Nierengewebe herzustellen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Function and regulation of the endothelial glycocylyx in kidney disease

A multicentre international randomized parallel gorup double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY diseaseOur goal was to use organoids derived from IPS cells and differentiate endothelial cells. We have successfully established the IPS-cell derived organoids and were able to characterize the endothelial cells in the development of the kidney.

To differentiate endothelial cells and to be able to study endothelial cell differentiation and vasculogenesis we have culture the IPSC in a microcirculatory device under flow conditions. We have used a) expression of surface molecules (glycocalyx) to characterize endothelial cell differentiation.

Our next goal was to study the effects of a novel class of promising therapeutic molecules, calcium dobesilate (CaD), to test the hypothesis that this compounds have a direct vascular effect on the process of repairing kidney vessels and prevent the deleterious effects of diabetes on the kidney. This molecule, calcium dobesilate (CaD) belongs to a class of small molecules the so-called 2,5-dihydroxyphenylic acids, a newly described family of molecules which interfere with growth factor signaling. CaD binds to the heparin-binding domain of Fibroblast Growth Factor-1 (FGF-1), thus reducing FGF-1 activity. We reasoned that CaD could function as a novel VEGF antagonist. We used cultured endothelial cells and, in the next funding period, animal models to analyze the mode of function of this promising therapeutic compound.

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A multicentre international randomized parallel gorup double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Würzburg

A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and safety of BMS-986165 in Subjects with : Systemic Lupus

Erythematosus : IMO11021

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Bristol Myers Squibb Research and Development

A Phase II single arm study of Safety and Efficacy of Coversin in adult a HUS subjects

» Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr.); Förderung: Akari Therapeutics Plc

A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of BMS-986165 with Background Treatmend in Subjects with Lupus Nephritis - IM011073

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Meyers Squibb Corporation Building, New York

A Phase 3 Trial of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (RTA 402-C-1808)

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Reata Pharmaceuticals, Inc.

A Pivotal Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Clazakizumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Vitaeris Inc. CA-V6C 2G8 Vancouver

A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled, Multicenter, 2-Part PHase II on Replacement of Steroids by IFX-1 in Active Granulomatosis With Polyangitits (GPA) and Microscopic Polyangitis (MPA)

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Infla RX GmbH, Jena

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX140-B in Subjects with Focal Segmental

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Chemo Centryx, Inc.

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease (FIDELIO-DKD)" IMP 16244

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care (FIGARO-DKD)" IMP 17530

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

A randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Avacopan (CCX168) in Patients with C3 Glomerulopathy 'CL011_168

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Chemo Centryx, Inc.

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximap or Cyclophosphamide/Azathioprine

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Medpace, Inc. / Clinical Operations Site Payments

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 3-arm, Parallel-group, 52-week Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sotagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Severe Renal Impairment who have Inadequate Glycemic Control" EFC15166

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Sanofi-Aventis

A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Active-Control Study Of The Effects Of Sparsentan, A Dual Endothelin Receptor And Angiotensin Receptor Blocker, On Renal Outcomes In Patients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS)

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Retrophin, Inc.

A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

AHUS Registry

» Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr.); Förderung: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

An open-label, non-randomized study on efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of LNP023 in two patient populations with C3 glomerulopathy

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Analyse der Angiopoietin/Tie2 Signaltransduktion in Hinblick auf Gefäßpermeabilität und Inflammation, sowie die Analyse der akuten Regulation der Tie2 Expression während einer experimentellen Sepsis

» Projektleitung: David, Sascha (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Aufbau eines Zentrums für polyzystische Nierenerkrankungen und tubuläre Sydrome in der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Autotaxin in renal allografts

» Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

Balzan Research Projekt "Effects of Short and Long Term Exposure to E-Cigarette Vapour"

» Projektleitung: David, Sascha (Prof. Dr.); Förderung: DZL e. V.

Chinesisch-Deutsche Kooperationsgruppe: The Role of TGF-ß/ MCP-1 Crosstalk during Chronic Rejection after Kidney Transplantation

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Chinesisch Deutsches Zentrum für Wissenschaftsförderung

Effektivität einer extrokorporalen Zytokinadsorption als additive Therapie des CAR-T-ZELL vermittelten Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) sowie eines CAR-T-Zell assoziierten Enzephalopathie -Syndroms (CRES)

» Projektleitung: David, Sascha (Prof. Dr.); Förderung: Cyto Sorbents Europe GmbH

Entfernung von Fosfomycin durch extrakorporale Verfahren: Single und multiple dose Fosfomycin Pharmakokinetik unter extended dialysis bei Intensivpatienten mit akuter Nierenschädigung und in vitro Adsorption von Fosfomycin durch Cytokinadsorber

» Projektleitung: Schmidt, Julius Johannes (Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Entzündungsregulation und Bildung tertiärer lymphatischer Organe bei Niereninsuffizienz

» Projektleitung: Vietinghoff, Sibylle (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Erweiterung der Diagnostik in der Fabry-Ambulanz und Ausarbeitung einer Datenbank

» Projektleitung: Kaufeld, Jessica (Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Evidence - Evaluation of Potential Predictors of Disease ProgrEssion in Patients with aHUS, Including GeNetiCs, BiomarkErs and Treatment.

» Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr.); Förderung: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Fritz-Scheler-Stipendium 2015: Supporting medication adherence after Renal transplantation: A resource-Activating Behavioral Training Program - (SMAART-ACTIVE)

» Projektleitung: Einecke, Gunilla (PD Dr. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

GCKD-Studie - Patientenabrechnungen

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Universität Erlangen

Janssen - 28431754DNE3001 - Quintiles Pharma - A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy, The ""CREDENCE"" Trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial)

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Quintiles GmbH

Molekulare Mechanismen von Heparanase-2 bei der endothelialen Inflammation und der Albuminurie

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - impact of early ERT start on clinical manifestations in females with Fabry disease

» Projektleitung: Kaufeld, Jessica (Dr.); Förderung: Westfällische Wilhelms Universität Münster

Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled two stage study to characterize the efficacy, safety, tolerbility and phamacokinetics of GZ/SAR402671 in patients at risk of rapidly progressive Autosomal Dominant Polycysic Kidney Disease (ADPKD)

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Osmotic cues to inflammatory cell polarization in the kidney transplant

» Projektleitung: Vietinghoff, Sibylle (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Phänotypisierung von Nierentransplantaten und Entwicklung eines klin. Expetensystems - Deutsches TP A

» Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr.); Förderung: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Plasmapherese und Immunadsoprtion - Welche Methode für welche Erkrankung?

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: diverse Mittelgeber (Änderung in EDMA auch notwendig)

Präzise Diagnostik zur Prävention perioperativen, akuten Nierenversagens - Teilvorhaben 2, Einzelplan 20, Kapitel 3004, Titel 68310 - Förderkennzeichen : 03INT502AB - Akronym : DiagAKI

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Protokoll IM103116 - 'Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (belatacept)-based Immunosuppression'

» Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

Regulation von Monozyten-Subtypen durch Blutgefäße : Rolle des Notch Signalwegs und Bedeutung für die endogen-vaskuläre Reparatur

» Projektleitung: Gamrekelashvili, Jaba (PhD); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Retrospektive Real-World-Evaluation des langfristigen Überlebens des Nierentransplantats bei Patienten mit ADVAGRAFTM-basierter Immunsuppression in drei Transplantationszentren in Deutschland

» Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr.); Förderung: Astellas Pharma Europe Limited

Safety and Performance Evaluation of the Seraph® 100 Microbind® Affinity Blood Filter (Seraph 100) in the reduction of pathogen load from the blood in septic patients with suspected, life threatening bloodstream infection

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: ExThera Medical Europe B.V.

Seltene Erkrankungen - neue diagnostische und therapeutsche Strategien

» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: diverse Mittelgeber

Senolyse bei Nierenerkrankung : Therapeutisches Potential und Risiken
» Projektleitung: Schmitt, Roland (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Single Arm Study of ALXN1210 on Complement Inhibitor Treatment-Naive Adult and Adolescent Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)
» Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.); Förderung: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Topographie der vaskulären Nische bei Ischämie: Molekulare Steuerung der ischämischen Makrophagendifferenzierung durch die Notch Signaltransduktion- GZ : LI 948/*7-1 - AOBJ : 650960
» Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Young Academy- PRACTIS (Program of Hannover medical school for Clinican Scientists)
» Projektleitung: Wulfmeyer, Vera Christine (Dr.); Förderung: Practise

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)
» Projektleitung: Schenk, Heiko (Dr.); Förderung: Practise

Zelluläre- und molekulare Basis der Sehnenreparatur und -regeneration am Modellsystem des Axolotls
» Projektleitung: Murawala, Prayag (PhD); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Originalpublikationen

Balzer MS, Rong S, Nordlohne J, Zemtsovski JD, Schmidt S, Stapel B, Bartosova M, von Vietinghoff S, Haller H, Schmitt CP, Shushakova N. SGLT2 Inhibition by Intraperitoneal Dapagliflozin Mitigates Peritoneal Fibrosis and Ultrafiltration Failure in a Mouse Model of Chronic Peritoneal Exposure to High-Glucose Dialysate. Biomolecules 2020;10(11):1573

Beger C, Unger T, Haller H, Limbourg FP. Antihypertensive prescription patterns and cardiovascular risk in patients with newly diagnosed hypertension- an analysis of statutory health insurance data in Germany. Blood Press. 2020;29(6):357-361

Bünemann M, Bauer-Hohmann M, Klewitz F, Kyaw Tha Tun EM, Tegtbur U, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Overbeek JMamza JBZhang RYajima TKomuro IKadowaki TBeliefs about immunosuppressant medication and correlates in a German kidney transplant population. J.Psychosom.Res. 2020;132:109989

Callemeyn J, Lerut E, de Loor H, Arijs I, Thaunat O, Koenig A, Meas-Yedid V, Olivo-Marin JC, Halloran P, Chang J, Thorrez L, Kuypers D, Sprangers B, Van Lommel L, Schuit F, Essig M, Gwinner W, Anglicheau D, Marquet P, Naesens M. Transcriptional Changes in Kidney Allografts with Histology of Antibody-Mediated Rejection without Anti-HLA Donor-Specific Antibodies. J.Am.Soc.Nephrol. 2020;31(9):2168-2183

Chatzikyrkou C, Scurt FG, Menne J, Korda A, Mertens PR, Haller H. Meas-Yedid VOlivo-Marin JCHalloran PChang JThorrez LKuypers DSprangers BVan Lommel LSchuit FEssig MGwinner WAnglicheau DMarquet PNaesens MInfluence of pre-treatment blood pressure levels on antihypertensive drug benefits in diabetics: the roadmap experience. Blood Press. 2020;29(4):247-255

Claus R, Berliner D, Bavendiek U, Vodovar N, Lichtinghagen R, David S, Patecki M, Launay JM, Bauersachs J, Haller H, Hiss M, Balzer MS. Soluble neprilysin, NT-proBNP, and growth differentiation factor-15 as biomarkers for heart failure in dialysis patients (SONGBIRD). Clin.Res.Cardiol. 2020;109(8):1035-1047

de Boer S, Klewitz F, Bauer-Hohmann M, Schiffer L, Tegtbur U, Pape L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Haller HHiss MBalzer MSKnowledge About Immunosuppressant Medication and Its Correlates in a German Kidney Transplant Population - Results of a KTx360 degrees Substudy. Patient Prefer Adherence 2020;14:1699-1708

Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang MS, Greite R, Hartung D, Derlin T, Fegbeutel C, Tudorache I, Jüttner B, Wiese B,

Lichtinghagen R, Haller H, Haverich A, Wacker F, Warnecke G, Gueler F. Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(49):e22445

Einecke G, Reeve J, Gupta G, Böhmig GA, Eskandary F, Bromberg JS, Budde K, Halloran PF, INTERCOMEX investigators. Tudorache IJüttner BWiese BLichtinghagen RHaller HHaverich AWacker FWarnecke GGueler FFactors associated with kidney graft survival in pure antibody-mediated rejection at the time of indication biopsy: Importance of parenchymal injury but not disease activity. Am.J.Transplant. 2020;

Gamrekelashvili J, Kapanadze T, Sablotny S, Ratiu C, Dastagir K, Lochner M, Karbach S, Wenzel P, Sitnow A, Fleig S, Sparwasser T, Kalinke U, Holzmann B, Haller H, Limbourg FP. Notch and TLR signaling coordinate monocyte cell fate and inflammation. Elife 2020;9:e57007

Greite R, Derlin K, Hensen B, Thorenz A, Rong S, Chen R, Hellms S, Jang MS, Bräsen JH, Meier M, Willenberg I, Immenschuh S, Haller H, Luft FC, Panigrahy D, Hwang SH, Hammock BD, Schebb NH, Gueler F. Early antihypertensive treatment and ischemia-induced acute kidney injury. Am.J.Physiol.Renal Physiol. 2020;319(4):F563-F570

Hacker KS, Jansson K, Pichler J, Salman J, Avsar M, Siemeni T, Knöfel AK, Hoffler K, Gottlieb J, Frühauf J, Werner M, Poyanmehr R, Jonigk D, Balzer MS, Hewicker-Trautwein M, Haverich A, Sommer W, Warnecke G. Gueler FDelayed non-myeloablative irradiation to induce long-term allograft acceptance in a large animal lung transplantation model. Transpl.Immunol. 2020;

Halloran PF, Böhmig GA, Bromberg JS, Budde K, Gupta G, Einecke G, Eskandary F, Madill-Thomsen K, Reeve J, INTERCOMEX investigators. Werner MPoyanmehr RJonigk DBalzer MSHewicker-Trautwein MHaverich ASommer WWarnecke GDiscovering novel injury features in kidney transplant biopsies associated with TCMR and donor aging. Am.J.Transplant. 2020;

Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. Nephrol.Dial.Transplant. 2020;35(2):274-282

Helmke A, Hüsing AM, Gaedcke S, Brauns N, Balzer MS, Reinhardt M, Hiss M, Shushakova N, de Luca D, Prinz I, Haller H, von Vietinghoff S. DAPA-CKD InvestigatorsPeritoneal dialysate-range hypertonic glucose promotes T-cell IL-17 production that induces mesothelial inflammation. Eur.J.Immunol. 2021;51(2):354-367

Kiyan Y, Tkachuk S, Rong S, Gorrasi A, Ragno P, Dumler I, Haller H, Shushakova N. de Luca DPrinz IHaller Hvon Vietinghoff STLR4 Response to LPS Is Reinforced by Urokinase Receptor. Front.Immunol. 2020;11:573550

Kreimann K, Jang MS, Rong S, Greite R, von Vietinghoff S, Schmitt R, Bräsen JH, Schiffer L, Gerstenberg J, Vijayan V, Dittrich-Breiholz O, Wang L, Karsten CM, Gwinner W, Haller H, Immenschuh S, Gueler F. Ischemia Reperfusion Injury Triggers CXCL13 Release and B-Cell Recruitment After Allogenic Kidney Transplantation. Front.Immunol. 2020;11:

Kühne JF, Neudörfl C, Beushausen K, Keil J, Malysheva S, Wandrer F, Haller H, Messerle M, Blume C, Neuenhahn M, Schlott F, Hammerschmidt W, Zeidler R, Falk CS. Differential effects of Belatacept on virus-specific memory versus de novo allo-specific T cell responses of kidney transplant recipients and healthy donors. Transpl.Immunol. 2020;61:101291

Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, Patten M, Cybulla M, Müntze J, Üceyler N, Liu D, Das AM, Sommer C, Pogoda C, Reiermann S, Duning T, Gaedeke J, Stumpfe K, Blaschke D, Brand SM, Mann WA, Kampmann C, Muschol N, Canaan-Kühl S, Brand E. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). Clin.Pharmacol.Ther. 2020;108(2):326-337

Melk A, Schmidt BMW, Geyer S, Epping J. Malysheva SWandrer FHaller HMesserle MBlume CNeuenhahn MSchlott FHammerschmidt WZeidler RFalk CSSex disparities in dialysis initiation, access to waitlist, transplantation and transplant outcome in German patients with renal disease-A population based analysis. PLoS One 2020;15(11):e0241556

Memaran N, Küpper C, Borchert-Mörlins B, von Wick A, Bauer E, Jäckel E, Maasoumy B,

Vondran FWR, Sugianto RI, von der Born J, Schmidt BMW, Melk A. Sommer CPogoda CReiermann SDuning TGaedeke JStumpfe KBlaschke DBrand SMMann WAKampmann CMuschol NCanaan-Kühl SBrand EProspective assessment of subclinical cardiovascular damage and associated factors in liver transplant recipients. Transpl.Int. 2021;34(1):127-138

Mertens I, Willems H, Van Loon E, Schildermans K, Boonen K, Baggerman G, Valkenborg D, Gwinner W, Anglicheau D, Essig M, Marquet P, Naesens M. Urinary Protein Biomarker Panel for the Diagnosis of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients. Kidney Int.Rep. 2020;5(9):1448-1458

Naik MG, Jürgensen JS, Arns W, Basic E, Budde K, Eitner F, Fischereder M, Gossmann J, Heller KM, Heyne N, Morath C, Riester U, Diekmann F, Gwinner W. Determinants of Successful Use of Sirolimus in Renal Transplant Patients. Transplant.Proc. 2020;52(10):3103-3111

Njau F, Shushakova N, Schenk H, Wulfmeyer VC, Bollin R, Menne J, Haller H. Gwinner WAnglicheau DEssig MMarquet PNaesens MCalcium dobesilate reduces VEGF signaling by interfering with heparan sulfate binding site and protects from vascular complications in diabetic mice. PLoS One 2020;15(1):e0218494

Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M. Gossmann JHeller KMHeyne NMorath CRiester UDiekmann FGwinner WObesity After Kidney Transplantation-Results of a KTx360 degrees Substudy. Front.Psychiatry. 2020;11:399

Patecki M, Scheffner I, Haller H, Gwinner W. Bollin RMenne JHaller HLong-term renal graft outcome after parathyroidectomy - a retrospective single centre study. BMC Nephrol. 2020;21(1):53

Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon SS, Kavanagh D, Haller H, 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. Kidney Int. 2020;97(6):1287-1296

Roy-Chowdhury E, Brauns N, Helmke A, Nordlohne J, Bräsen JH, Schmitz J, Volkmann J, Fleig SV, Kusche-Vihrog K, Haller H, von Vietinghoff S. Human CD16+ monocytes promote a pro-atherosclerotic endothelial cell phenotype via CX3CR1-CX-3CL1 interaction. Cardiovasc.Res. 2020;cvaa234

Schmidt JJ, Eden G, Seffer MT, Winkler M, Kielstein JT. Heyne NMiyakawa YOrtiz SSwenson EVallee MYoon SSKavanagh DHaller H311 Study GroupIn vitro elimination of anti-infective drugs by the Seraph((R)) 100 Microbind((R)) affinity blood filter. Clin Kidney J 2020;13(3):421-424

Seffer MT, Martens-Lobenhoffer J, Schmidt JJ, Eden G, Bode-Böger SM, Kielstein JT. Volkmann JFleig SVKusche-Vihrog KHaller Hvon Vietinghoff SClearance of chloroquine and hydroxychloroquine by the Seraph(R) 100 Microbinda Affinity Blood Filter -a device approved for the treatment of COVID-19 patients. Ther.Apher.Dial. 2020;

Sen P, Helmke A, Liao CM, Sorensen-Zender I, Rong S, Bräsen JH, Melk A, Haller H, von Vietinghoff S, Schmitt R. SerpinB2 Regulates Immune Response in Kidney Injury and Aging. J.Am.Soc.Nephrol. 2020;31(5):983-995

Stahl K, Busch M, Fuge J, Schneider A, Manns MP, Seeliger B, Schmidt JJ, Wiesner O, Schmidt BMW, Taubert R, Vondran FWR, Hoeper MM, David S. Therapeutic plasma exchange in acute on chronic liver failure. J.Clin.Apher. 2020;35(4):316-327

Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, Hoeper MM, Budde U, Bode C, David S. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. Crit.Care 2020;24(1):71

Stocklassa T, Borchert-Mörlins B, Memaran N, Einecke G, Schmitt R, Richter N, Vondran FW, Bauer E, Markefke S, Melk A, Schmidt BMW. Hoeper MMDavid SSex Differences in Subclinical Cardiovascular Organ Damage After Renal Transplantation: A Single-Center Cohort Study. J.Womens Health.(Larchmt) 2020;

Suarez NM, Blyth E, Li K, Ganzenmueller T, Camiolo S, Avdic S, Withers B, Linnenweber-Held S, Gwinner W, Dhingra A, Heim A, Schulz TF, Gunson R, Gottlieb D, Slobedman B, Davison AJ. Whole-Genome Approach to Assessing Human Cytomegalovirus Dynamics in Transplant Patients Undergoing Antiviral Therapy. Front.Cell.Infect.Microbiol. 2020;10:267

Tinel C, Devresse A, Vermorel A, Sauvaget V, Marx D, Avettand-Fenoel V, Amrouche L, Timsit MO, Snanoudj R, Caillard S, Moulin B, Olagne J, Essig M, Gwinner W, Naesens M, Marquet P, Legendre C, Terzi F, Rabant M, Anglicheau D. Development and validation of an optimized integrative model using urinary chemokines for noninvasive diagnosis of acute allograft rejection. Am.J.Transplant. 2020;20(12):3462-3476

Van Loon E, Lerut E, de Loor H, Kuypers D, Emonds MP, Anglicheau D, Gwinner W, Essig M, Marquet P, Naesens M. Heim ASchulz TFGunson RGottlieb DSlobedman BDavison AJAntibody-mediated rejection with and without donor-specific anti-human leucocyte antigen antibodies: performance of the peripheral blood 8-gene expression assay. Nephrol.Dial.Transplant. 2020;35(8):1328-1337

Völker LA, Brinkkoetter PT, Knöbl PN, Krstic M, Kaufeld J, Menne J, Buxhofer-Ausch V, Miesbach W. Snanoudj RCaillard SMoulin BOlagne JEssig MGwinner WNaesens MMarquet PLegendre CTerzi FRabant MAnglicheau DTreatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. J.Thromb.Haemost. 2020;18(11):3061-3066

Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, Mühlfeld A, Schreiber A, Gaedeke J, Tölle M, Jabs WJ, Özcan F, Markau S, Girndt M, Bauer F, Westhoff TH, Felten H, Hausberg M, Brand M, Gerth J, Bieringer M, Bommer M, Zschiedrich S, Schneider J, Elitok S, Gawlik A, Gäckler A, Kribben A, Schwenger V, Schoenermarck U, Roeder M, Radermacher J, Bramstedt J, Morgner A, Herbst R, Harth A, Potthoff SA, von Auer C, Wendt R, Christ H, Brinkkoetter PT, Menne J. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. Blood Adv. 2020;4(13):3093-3101

Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, Mühlfeld A, Schreiber A, Gaedeke J, Tölle M, Jabs WJ, Özcan F, Markau S, Girndt M, Bauer F, Westhoff TH, Felten H, Hausberg M, Brand M, Gerth J, Bieringer M, Bommer M, Zschiedrich S, Schneider J, Elitok S, Gawlik A, Gäckler A, Kribben A, Schwenger V, Schoenermarck U, Roeder M, Radermacher J, Bramstedt J, Morgner A, Herbst R, Harth A, Potthoff SA, von Auer C, Wendt R, Christ H, Brinkkoetter PT, Menne J. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Adv. 2020;4(13):3085-3092

Volkmann J, von Vietinghoff S. Miesbach WBrähler SReinhardt MKühne LMühlfeld ASchreiber AGaedeke JTölle MJabs WJÖzcan FMarkau SGirndt MBauer FWesthoff THFelten HHausberg MBrand MGerth JBieringer MBommer MZschiedrich SSchneider JElitok SGawlik AGäckler AKribben ASchwenger VSchoenermarck URoeder MRadermacher JBramstedt JMorgner AHerbst RHarth APotthoff SAvon Auer CWendt RChrist HBrinkkoetter PTMenne JLetter to the Editor. J.Leukoc.Biol. 2020;108(6):1707

Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, Douthat W, Dwyer JP, Escudero E, Pecoits-Filho R, Furuland H, Gorriz JL, Greene T, Haller H, Hou FF, Kang SW, Isidto R, Khullar D, Mark PB, McMurray JJV, Kashihara N, Nowicki M, Persson F, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Umanath K, Van Bui P, Wittmann I, Lindberg M, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Morgner AHerbst RHarth APotthoff SAvon Auer CWendt RChrist HBrinkkoetter PTMenne JThe dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. Nephrol.Dial.Transplant. 2020;35(10):1700-1711

Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, Douthat W, Dwyer JP, Escudero E, Pecoits-Filho R, Furuland H, Gorriz JL, Greene T, Haller H, Hou FF, Kang SW, Isidto R, Khullar D, Mark PB, McMurray JJV, Kashihara N, Nowicki M, Persson F, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Umanath K, Van Bui P, Wittmann I, Lindberg M, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. Nephrol.Dial.Transplant. 2020;35(10):1700-1711

Übersichtsarbeiten

Balzer MS. Molecular pathways in peritoneal fibrosis. Cell.Signal. 2020;75:109778

Guo S, Zhang F, Chen Y, Chen Y, Shushakova N, Yao Y, Zeng R, Li J, Lu X, Chen R, Haller H, Gueler F, Xu G, Rong S. Pre-ischemic renal lavage protects against renal ischemia-reperfusion injury by attenuation of local and systemic inflammatory responses. FASEB J. 2020;34(12):16307-16318

Limbourg FP. RAS-Inhibition in Zeiten der COVID-19-Pandemie - aktuelle ESH-Empfehlungen : Seminar / Hypertonie. MMW Fortschr.Med. 2020;162(9):67-69

Pradhan P, Vijayan V, Gueler F, Immenschuh S. Interplay of Heme with Macrophages in Homeostasis and Inflammation. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(3):

Promotionen

Asper F (Dr. med.): Indikation, Patientencharakteristika, Verfahrensmerkmale und Nebenwirkungen des Plasmaaustausches retrospektive Auswertung von 912 Behandlungen.

Beger C (Dr. med.): Der Einfluss der Notch-Signaltransduktion auf die Differenzierung und den Metabolismus von Makrophagen.

Dumann E (Dr. med.): Risiko von akutem Nierenversagen und renalen Nebenwirkungen unter Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren- Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse -.

Gellrich FM (Dr. med.): Auswirkungen der mikroRNA-143-3p auf die Integrität der glomerulären Filtrationsbarriere.

Heisterkamp M (Dr. med.): Spektrum und Dosierung harnsäuresenkender Medikamente in einer großen Kohorte von PatientInnen mit chronischer Nierenkrankheit Ergebnisse aus der Eingangsuntersuchung der German Chronic Kidney Disease Studie.

Knaup H (Dr. med.): Therapeutischer Plasmaaustausch als additive Behandlungsstrategie im refraktären septischen Schock.

Retzlaff J (Dr. med.): Therapeutische Beeinflussung von Angiopoietin-2 durch Flunarizin in der Sepsis.

Rokhzan R (Dr. med.): High-Throughput-Messungen von endothelialer Barrierefunktion und zellulären kontraktilen Kräften.

Ronicke S (Dr. med.): Die Wertigkeit des Diagnoseunterstützungssystems Ada DX in der Diagnosestellung seltener Erkrankungen Evaluation in einer retrospektiven Studie.

Scheffner I (Dr. rer. biol. hum.): Patientenüberleben nach Nierentransplantation im Transplantationszentrum Hannover: Entwicklung prädiktiver Modelle und Ermittlung der relevanten Risikofaktoren mittels Cox proportional hazards und Random Survival Forest Analysen.

Wang L (Dr. rer. biol. hum.): Molecular mechanisms of surgery associated acute kidney injury (AKI) by blood degradation products in experimental mouse models.

Klinik für Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte

Tel.: 0511-532 3530 • E-Mail: Welte.Tobias@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/pneumologie

Keywords: Pneumologie, Infektiologie, Intensivmedizin

Forschungsprofil

Die Klinik für Pneumologie deckt alle Bereiche der Pneumologie einschließlich der pneumologischen Infektiologie und Onkologie ab und ist im Bereich der internistischen Intensivmedizin tätig. Seit dem Jahr 2011 ist sie Mitglied im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

Das Jahr 2020 war sowohl klinisch als auch in der Forschung durch die SARSCorona2 Virus Pandemie geprägt, da die COVID19 Patienten überwiegend auf der Infektionsstation 78 und der Intensivstation 14 behandelt wurden.

Am Forschungsvorhaben der Förderlinie Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) des Bundes ist die Klinik für Pneumologie maßgeblich beteiligt. In die zugehörige NAPKON-Studie, in RACOON als radiologischer Teil und in GECCO als Datenmanagementplattform wurden stationäre Covid-19-PatientInnen eingeschlossen. Eine Covid-Nachsorgeambulanz, vornehmlich für nicht-stationär behandelte PatentInnen, wurde mit Hilfe der Niedersächsischen Landesförderung COFONI etabliert. Die Klinik für Pneumologie war an einer Reihe internationaler Phase II und Phase III Studien zu COVID19 beteiligt, meist in der Position des nationalen Leiters der klinischen Prüfung.

Wissenschaftlich ist die Abteilung vor allem in folgenden Teilbereichen tätig und unterhält entsprechende Spezialambulanzen:

» Akute und chronische bronchopulmonale Infektionen (inkl. Covid-19) (Prof. T. Welte, PD F. Ringshausen, Frau PD J. Rademacher)

» Kardiopulmonale Interaktion, vor allem pulmonale Hypertonie (Prof. M. Hoeper, Frau Prof. K. Olsson)

» Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (Dr. M. Greer)

» schweres Asthma (PD H. Suhling, Frau Dr. N. Drick)

» interstitielle Lungenerkrankungen (Frau Prof. A. Prasse)

» interventionelle Bronchologie Multimodale Therapie thorakaler Tumoren, vor allem des Bronchialkarzinoms (PD Dr. H. Golpon)

» Lungentransplantation (Prof. Dr. J. Gottlieb, Dr. M. Greer)Intensivmedizin und extrakorporale Lungenersatzverfahren (Prof. Dr. M. Hoeper, Dr. O. Wiesner, Dr. B. Seeliger)

» Schwerpunkt der experimentellen infektiologischen Forschung unter Leitung von Prof. U. Maus sind Pathomechanismen der akuten bronchopulmonalen Infektion und der Lungenfibrosen.

» Frau Prof. S. Janciauskiene leitet die Arbeitsgruppe molekulare Pneumologie. Sie beschäftigt sich mit dem Einfluss von Alpha-1-Antitrypsin auf Entzündungsprozesse und dessen Rolle bei der Entstehung von Lungenkrebs.

» Frau Prof. A. Prasse leitet einen gemeinsam von der MHH und dem Fraunhofer Institut für experimentelle Medizin (ITEM) gestalteten Forschungsbereich interstitielle Lungenerkrankungen. Schwerpunkt sind Arbeiten zur Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen, die Entwicklung neuer Biomarker und präklinische und klinische Therapiestudien.

» Frau Dr. I. Pink leitet das Studienzentrum der Klinik für Pneumologie, in dem Phase II und III Studien für alle Indikationsbereiche in der Pneumologie durchgeführt werden. Hier werden sowohl Investor Initiated Trials (IITs), finanziert von der DFG, dem BMBF und dem DZL, als auch Industriestudien betreut.

» Frau Prof. K. Olsson leitet den Bereich Versorgungsforschung bei pulmonaler Hypertonie, Frau PD J. Rademacher leitet das Antibiotic Stewardship Programm an der MHH.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

AAT interaction with air liquid interface culture (ALI) of human epithelia, importance for efficiency of AAT augmentation therapy

Interaktionen zwischen Entzündung, Zellwachstum und Akute-Phase-Proteinen, speziell Alpha1-Antitrypsin: Bedeutung für Progression und Therapieresponse beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom Lungenkrebs ist eine der häufigsten Krebsarten weltweit. Die meisten Patienten werden erst in späten Krebsstadien diagnostiziert, weshalb sie eine schlechte Prognose haben. Beim fortgeschrittenen, 85% aller Bronchialkarzinome ausmachenden NSCLC im Stadium III beträgt die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren etwa 26% und im Stadium IV lediglich 10–1%. Abhängig vom Krebsstadium können die Patienten einer OP, einer Bestrahlung, einer Chemotherapie und/oder einer gezielten Immuntherapie unterzogen werden. Nicht alle NSCLC-Patienten profitieren gleichermaßen von der Immuntherapie, lediglich 20-25% reagieren positiv. Warum die Patienten so unterschiedlich reagieren, ist bis heute ungeklärt. Ein Ziel unserer Arbeiten ist deshalb die Identifizierung von Biomarkern, zur Vorhersage der Therapieresponse und zur Bestimmung des passenden Therapieregimes für jeden einzelnen Patienten. Bislang wird der Erfolg der Tumorbehandlung im CT nachverfolgt. Allerdings ist eine makroskopische Veränderung der Tumormasse erst einige Wochen nach Therapiebeginn zu erwarten. Deshalb haben wir in Zusammenarbeit mit der Gruppe von M. Schneider aus Heidelberg in Blutproben von 50 NSCLC Patienten vor Therapiebeginn und kurz nach Beginn der Chemotherapie oder gezielter Therapie Biomarker in Form von speziellen microRNAs, Glycodelin, dem Glutathione/Glutathiondisulfid-Gleichgewicht und den Apoptosemarker M65 (Cytokeratin 18) identifiziert, die mit dem CT-Anfangsbefund sowie den Folge-CTs korrelieren. M65 spiegelte die Tumormasse vor Therapiebeginn wider. Zu jedem der drei untersuchten Zeitpunkte konnten wir verschiedene Biomarker identifizieren, die mit der Therapieresponse korrelierten und eine Aussage über den Erfolg der Therapie direkt nach Therapiebeginn erlauben. Auch die Konzentration der Akute-Phase-Proteine im Blut verändern sich bei der Entwicklung von Lungenkrebs. Obwohl diese Proteine unspezifische Entzündungsmarker darstellen, scheinen sie von klinischem Wert zu sein. Es gibt Hinweise darauf, dass einzelne APP eine fundamentale Rolle bei Krebsentstehung und Immunreaktion haben. Der prognostische Wert der APP-Serumkonzentrationen beim NSCLC wurde bisher noch nicht untersucht. Deshalb haben wir an Proben von 139 NSCLC-Patienten vor und nach Beginn der anti-PD-1 oder anti-PD-L1-Therapie untersucht, ob Albumin, Alpha-1 Acid-glycoprotein, Alpha1-Antitrypsin, Alpha2-Macroglobulin, Ceruloplasmin, Haptoglobin, Alpha1-Antichymotrypsin, Serumamyloid A, und High-Sensitivity C-Reactive Protein einen prognostischen Wert für die Vorhersage des Therapieerfolgs haben. Es zeigte sich, dass höhere Konzentrationen an AGP, HP, AAT und CP, sowie niedrigere ALB-Konzentrationen

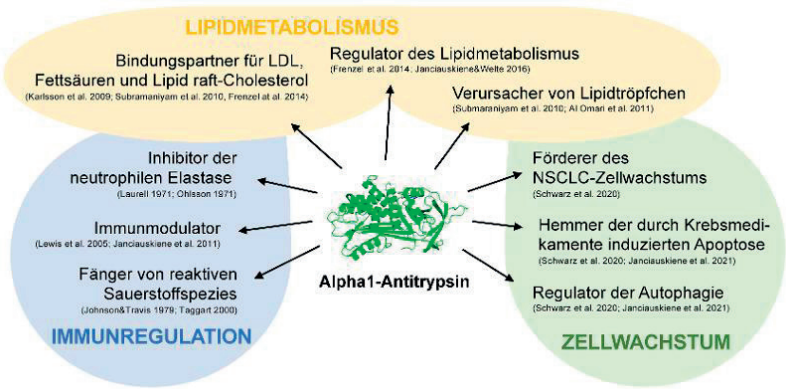


Abb. 1: Schematische Darstellung der Rolle von Alpha1-Antitrypsin (AAT): AAT ist beteiligt an der Immunregulation, am Lipidmetabolismus und an Entwicklung und Wachstum von Krebszellen.

vor Therapiebeginn voneinander unabhängige Anzeichen für eine schlechte Prognose sind. Die Kombination der Werte für AGP, HP, AAT, CP und ALB erlaubt eine Klassifizierung der Patienten in Responder und Nicht-Responder. Nach Bestätigung der Daten an einem unabhängigen, größeren Kollektiv könnten diese APP klinisch relevante, prädiktive Marker für das Anschlagen einer gezielten Therapie beim NSCLC sein. Das große Potential der APP-Analyse liegt darin, dass sie eine nicht-invasive, zuverlässige Methode ist, die in allen klinischen Labors verfügbar ist. Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeiten ist die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen einer Entzündungsreaktion, dem angeborenem Immunsystem und dem Lipidmetabolismus bei der Progression von Lungenkrebs und einer Therapieresistenz. Insbesondere interessiert uns der Einfluss der APP, wie AAT, auf die Interaktionen zwischen dem Tumor und Tumor-assoziierten Zellen (Abb. 1).

» Projektleitung: Janciauskiene, Sabina-Marija (Prof. Dr.); Förderung: KAMADA Ltd.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD)

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

A european multi-centre, randomized, double-blind placebo controlled trial of pirfendone in bronchiolitis-obliterans-syndrome grade 1-2 in lung-transpant recipients

» Projektleitung: Gottlieb, Jens (Prof. Dr.); Förderung: Rigshospitalet Copenhagen University Hospital

A multi center, double-blind, placebo-controlled, Phase 3b study (hereinafter referred to as "Study")

» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Actelion Pharmaceuticals GMBH

A Multicenter, Double Blind, Randomized, Controlled Study of M7824 with Concurrent Chemoradiation Followed by M7824 versus Concurrent Chemoradiation Plus Placebo Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. MS200647_0005

» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: Merck KGaA

A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Ustekinumab in Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus.

» Projektleitung: Kohstall, Ute

A Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3, Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma (DESTINATION) D5180C00018

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma NAVIGATOR

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

A Multicentre, Randomized, double-Blind, Placebo Controlled, PHase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticoseroid Dependent Asthma (SOURCE)

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

A multiple-dose, subject- and investigator-blinded, placebo-controlled, parallel design study to assess the efficacy, safety and tolerability of ACZ885 (canakinumab) in patients with pulmonary sarcoidosis

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A non-randomized two part multi-center, open-label, single dose trial with an escalation part in treatment-naive PAH and CTEPH Patients (PARTA), followed by a parallel-group part in treatment-naive and pre treated patients with PAH and STEPH (PartB) to ivestigate the safety, tolerability and pharmacodynamics of inhaled BAY 1237592

» Projektleitung: Olsson, Karen Maria (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

A Phase I trial to investigate the effect of nintedanib on the pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel in patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

A phase IB, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of inhaled CHF6333 after single and repeated ascending doses in patients affected by Cystic Fibrosis and Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: NUVISAN GmbH

A Phase II, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study of M7824 versus Pembrolizumab as a First line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer

» Projektleitung: Shearman, Nicole; Förderung: Merck KGaA

A phase II, multicenter, three-cohort study of oral cMET inhibitor INC280 in adult patients with EGFR wild-type (wt), advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whohave received one or two prior lines of systemic therapy for advanced/ metastatic desease

» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A Phase IIa Multi-Center, Randomized, Single-Blind Safety Study of Liposomal Cyclosporine A to Treat Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation as amended from time to time and incorporated herein by reference

» Projektleitung: Gottlieb, Jens (Prof. Dr.); Förderung: Covance Clinical Development GmbH

A phase III, open-label, randomised, multi-centre, international study of MEDI4736, given as monotherapy or in combination with tremelimumab, determined by PD-L1 expression, versus standard of care in patients with locally advanced or Metastatic non-small cell lung Cancer (Stage IIIB-IV) who have received at least two prior systemic tre regimens including one Platinum-based chemotherapy Regimen and do not have known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangeme.

» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

A Phase III, Randomized, Double-Blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heteroygous for the f508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF)

» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

A Phase 1 study to evaluate the safety, tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-808 in Healthy adult subjects and in adults with Cystic Fibrosis

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Proteostasis Therapeutics, Inc.

A Phase 2, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-4997 in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension.

» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Gilead Science, Inc.

A Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, randomized study to compare the efficacy and safety of sotatercept (ACE-011) versus placebo when added to standard of Care for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)

» Projektleitung: Olsson, Karen Maria (Prof. Dr.); Förderung: Acceleron Pharma Inc

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of VX-814 in PiZZ Subjects

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Study of the Efficacy and Safety of VX-864 in PiZZ Subjects

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Biological Activity, and PK of ND-L02-s0201 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Nitto Denko Cooperation

A Phase 2, Trial to Evaluate the Activity and Safety of Oral A Phase 2, Trial to Evaluate the Activity and Safety of Oral Selinoxor / (KPT-330) in Patients with Severe COVID 19 (VeCo)

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Karyopharm Therapeutics

A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozgous for the F508del Mutation.

» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of GLPG1690 in Addition to Local Standard of Care for Minimum 52 Weeks in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibroso. GLPG1690-CL-303

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Galapagos SASU

A randomised, double-blind, active-controlled parallel group study to evaluate the impact of once daily orally inhaled tiotropium/olodaterol fixed dose combination compared with tiotropium over a two-year treatment period on long term outcomes in patients with chronic obstructive pulmonarydisease (COPD) and moderate (GOLD stage II) jung function impairment (VIGITO).

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

A randomised, double-blind, placebo-controlled and parallel group trial to evaluate efficacy and safety of twice daily inhaled doses of BI 1265162 delivered by Respimat inhaler as add-on therapy to standard of care over 4 weeks in patients with cystic fibrosis.

» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 PNEUMONIA

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: PPD Global Ltd.

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF DUPILUMAB ON EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ASTHMA

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BG00011 in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Biogen Idec Research Limited

A randomized, subjects and investigator blinded, placebo controlled parallel group study to assess the mode of action of QBW251 in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A subject and investigator blinded, randomized, placebocontrolled, repeat-dose, multicenter study to investigate efficacy, safety, and tolerability of CMK389 in patients with chronic pulmonary sarcoidosis

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

A subject-, investigator-, and sponsor-blinded, randomized, placebo-controlled, multicenter study to investigate efficacy, safety, and tolerability of VAY736 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - CVAY736X2207

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Quintiles GmbH

A 12-week, double blind, randomised, placebo controlled, parallel group trial followed by a single active arm phase of 40 weeks evaluating thje effect of oral nintedanib 150 mg twice daily on change on biomarkers of extracellular matrix (ECM)turnover in patients with indiopathic pulmonary fibrosis (IPF)and limited forced vital capacity (FVC) impairment

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

A 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolle study to assess the efficacy and safety of QAW039 when added to standard -of-care asthma therapy in patients with uncontrolled asthma.
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

ABASARC: Safety and efficacy of Abatacept in patients with treatment-resistant sarcoidosis
» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Freiburg

AC-055-403, REPAIR, A prospective, multicenter, single-arm, open-label, Phase 4 study to evaluate the effects of macitentan on Right vEntricular remodeling in Pulmonary Arterial hypeRtension assessed by cardiac magnetic resonance.
» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Actelion Pharmaceuticals GMBH

Ambulant erworbene Pneumonie. Erregerdiagnostik
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: CAPNETZ-Stiftung

An open-label extencion trial to assess the long term safety to nintedanib in patients with 'Systemic Sclerosis associated interstitial Lung Disease' (SSc-ILD)'
» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

An open-label extension trial of the long-term safety of nintedanib in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD)
» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

An open-label, multicentre study to evaluate pharmacokinetics, safety and efficacy of zamicastat as adjunctive therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH)
» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: BIAL-PORTELA & Ca, S.A

An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy , as First-line Treatment for Patietns with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.
» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: IO Biotech ApS

ANAM-17-21 randomisierte, doppelblindem placebokontrollierte, multi-zentrische Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Anamorelin HCl in der Behandlung der tumorassoziierten Gewichtsabnahme und Anorexie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)
» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: Helsinn Healthcare SA

ANDHI. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-Controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Benralizumab 30 mg sc in Patients with Severe Asthma Uncontrolled on Standard of Care Treatment.
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Quintiles GmbH

Antibody kinetics in pneumococcal vaccination and duration of protection from pneumonia of haemodialysis patients- A DZIF trans- CTU Study
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

ARDS / Sepsis Register

» Projektleitung: Seeliger, Benjamin (Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

AVISE. A 24-weekrandomized, multicenter, international study to evaluate the effect of reminder notifications and mativational/adaptive messaging on treatment adherence of COPD subjects receiving Ultibro Breezhaler treatment using the Concept2 inhaler for dose tracking

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Change in measured Patient-Reported Outcomes in severe eosinophilic asthma patients treated with benralizumab under real-life Conditins in Germany. Change in measured Patient-Reported Outcomes in severe eosinophilic asthma patients treated with benralizumab under real-life Conditins in Germany.

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

CHANGE-MRI (CTEPH DIAGNOSIS Europe - MRI), eine prospektive, multizentrische, vergleichende Phase-II-diagnostische Untersuchung

» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Clinical Trial LC_EMoLung "Monitoring von Patienten mit NSCLC - epigenetische Analysen von Liquid biopsies sowie RNA-Analysen von Atemluftkondensation (EMoLung)"

» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

COSYCONET: "Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und Verlauf bie Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD)"

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ewert, Ralf (Prof. Dr. med.), -Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Deutschland; Korn, Stephanie (Dr. med.), -Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland; Kauczor, Hans-Ulrich (Prof. Dr. med.), -Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland; Jörres, Rudolf A. (Priv. Doz. Dr. rer. nat.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Vogelmeier, Claus (Prof. Dr. med.), Philipps-Universität Marburg, Marburg,; Förderung: Philipps-Universität Marburg

Detection of short transcripts of SERPINA1 gene in patients with PiZZ and PiMM liver and lung diseases

» Projektleitung: Janciauskiene, Sabina-Marija (Prof. Dr.); Förderung: Grifols Worldwide Operations Spain Sa.

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - ELD LTx/CLAD

» Projektleitung: Gottlieb, Jens (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - ARDS

» Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Maus, DZL-DPLD

» Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) – ELD CLAD
» Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Lungenfibrose
» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - OCS bei PAH/IPF
» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - SERS
» Projektleitung: Janciauskiene, Sabina-Marija (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - FlexTopf
» Projektleitung: Zurawski, Annegret (Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - CTEPH
» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - PROGNOSIS
» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Lungenkrebs
» Projektleitung: Janciauskiene, Sabina-Marija (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Plattform Management
» Projektleitung: Zurawski, Annegret (Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) - BeoNet
» Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

DZL Data and Big-Data Management
» Projektleitung: Zurawski, Annegret (Dr.); Förderung: DZL e. V.

Effects of plasma derived and recombinant AAT proteins on human blood PBMCs under basal conditions and when cells stimulated with endotoxins.
» Projektleitung: Janciauskiene, Sabina-Marija (Prof. Dr.)

Eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Klinische Prüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 12-Monatigen inhalationstherapie mit Promixin (Colistimethatnatrium) zur Behandlungvon Patienten mit nicht Mukoviszidose-Bedingter Bronchiektase, die mit Pseudomonas Aeruginosa (P. Aeruginosa) Chronisch infiziert sind. Z7224L01

» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Zambon S.p.A.

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, gruppensequentielle, adaptive Parallelgruppenstudie der Phase III mit einer unverblindeten Verlängerungsphase zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Verabreichung von Selexipag zusätzlich zur Standardtherapie bei Patiente mit inoperabler oder nach operativer und/oder interventioneller Behandlung persistierender /rezidivierender chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie.

» Projektleitung: Olsson, Karen Maria (Prof. Dr.); Förderung: Actelion Pharmaceuticals GMBH

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicher heit von Lenabasum bei zystischer Fibrose

» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Corbus International Limited GB

Eine randomisierte, doppelblinde, in parallelen Gruppen durchgeführte, plazebokontrollierte Multicenterstudie der Phase IIIb zur Bewertung des Wirkungseintritts und der Veränderung der Lungenfunktion im Zeitverlauf unter der Antwendung von Benralizumab bei Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit einer eosinophilen Entzündung.

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

Eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Phase-III- Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und sicherheit von Baloxavir Marboxil in Kombination mit einem Standardtherapie-Neuraminidase-Inhibitor bei Hospitalisierten Patienten mit schwerer Influenza.

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: F. Hoffmann-La Roche AG

ESR-18-14074: Self-reported productivity and missed days at work in patients with severe asthma and anti-IL-5 therapy

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

EVA-21341-001. Content Validation of Patient-Reported Outcome (PRO) Measures in Progressive Fibrossing Interstitial Lung Desiase (PF-ILD).

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Evidera

Exposure AC-065A401 NON-Interventional Study

» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Actelion Pharmaceuticals GMBH

FF-Tx_19_06 - The role of Alpha-1-Antitrypsin-mediated immunomodulation in transplantation

» Projektleitung: Janciauskiene, Sabina-Marija (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Förderung der pneumologischen Forschung der Abt. für Exp. Pneumologie
» Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: TBC-Verein-Hannover

Förderung der Qualitätssicherung für Mukoviszidose-Patienten an der CF-Spezialambulanz der Klinik bzw. Praxis
» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

GM-CSF Inhalation to improve HOst defense and Pulmonary barrier rEstoration (GI-HOPE) A randomized, double-blind, parallel group, multicenter, phase II study
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Justus Liebig Universität Gießen

GO29527 A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY).
» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: PPD Global Ltd.

GO29537 -A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of ATEZOKLIZUMAB (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin + NAB-Paclitaxel for Chemeotherapy-Naive Patients
» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: Thoratec Corporation (St. Jude Medical, Inc.)

GSK 205203 HEAS Open Label. Multizentrische unverblindete Sicherheitsfolgestudie zur Beschreibung der langfristigen klinischen Erfahrung mit Mepolizumab bei Teilnehmern mit Hypereosinophilem Syndrom (HES) aus der Studie 200622.
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Hamburg Edoxaban for anticoagulation in Covid-19 study (HERO-19)
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

ImmunpRofile iM Langzeitverlauf nach CovId-19
» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Inhaled Antibiotics in Bronchiectasis and Cystic Fibrosis (iABC)
» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: IMI Joint Untertaking

Inhaled Antibiotics in Bronchiectasis and Cystic Fibrosis (iABC)
» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Basilea Pharmaceutica International AG

Insmed Grant Agreement
» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Insmed Incorporated

IPF Research Award
» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: European Respiratory Society (ERS)

Klinische Studie: Mesotheliom: MORAb-009-201. A Rondomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Amatucimab in Combination with Pemetrexed and Cisplatin in Subjects with Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma.
» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: Morphotek

A prospective, randomized, international, multicenter, double-arm, controlled, open label study of Riociguat in Patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who are on a stable dose of phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5) with or without endothelin receptor antogonist (ERA), but not at treatment goal.
» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

Klin-Stud: NSCLC A Dose Frequency Optimization, Phase IIIB/IV Trial of Nivolurnab 240 mg Every 2 Weeks vs Nivolumab 480 mg Every 4 Weeks in Subjects with Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer who Received 4 Months of Nivolurnab at 3 mg/kg or 240 mg Every 2
» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: PPD Global Ltd.

Lungenalterung: Einfluss der zellulären Seneszenz auf Lungenentzündung und Reparatur bei Endotoxin- und Klebsiella pneumoniae- induziertem Lungenschaden.
» Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Oskar Medizin-Preis 2016 zum Thema Pulmonale Hypertonie (Lungenhochdruck)
» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Oskar-Helene-Heim

Patientenseminar Alpha-1-Antitrypsinmangel.
» Projektleitung: Zurawski, Annegret (Dr.); Förderung: CSL BEHRING AG

Patientenseminar: Bronchiektasen
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Chiesi GmbH

PEPP(A)H- Psychische Erkrankungen und Lebensqualität bei Patienten mit verschiedenen Formen von pulmonaler Hypertonie
» Projektleitung: Olsson, Karen Maria (Prof. Dr.); Förderung: pulmonale hypertonie e.V.

PHÄNO- UND ENDOTYPISIERUNG DER BRONCHIEKTASEN-ERKRANKUNG MIT KLINISCHEN UND NICHT-KLINISCHEN EXPERIMENTEN
» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Phase 1B Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escaltaion Study To Evaluate The Safety, Tolerability and Pharmaco- kinetics of QR-010 in subjects with Homozygous AF508 Cystic Fibrosis.
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: ProQR Therapeutics III B.V.

Phase 2, randomized, controlled, open label multi-center study to assess efficacy and safety of DFV890, an oral NLRP3 inflammasome inhibitor for the treatment of SARS-CoV-2 infected patients with COVID-19 pneumonia and impaired respiratory function.
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Phase 3 Multicenter, Randomized, Open Label, Active-controlled, Study of AMG 510 Versus Docetaxel for the Treatment of Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC Subjects With Mutated KRAS p.G12C
» Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Förderung: Amgen GmbH

Phosphodiesterase-5-Inhibition bei Patienten mit kombinierter prä-und postkapiläer pulmonaler Hypertonie durch Herzinsuffizienz mit konservierter Ejektionsfraktion (PASSION)

» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Philipps-Universität Marburg

Prognosis Register

» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Diel, Roland (Prof. Dr. med. MD, MPH), -Airway Research Center North (ARCN), Kiel, Deutschland; Barten, Grit (Dipl.-Chem. MBA), -CAPNETZ STIFTUNG, Hannover, Deutschland; Mertsch, Pontus (Dr. med, MD), -University of Munich, München, Deutschland; Förderung: Infectopharm GMBH

Programm zum erweiterten Zugang zu Mepolizumab für Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom (HES)

» Projektleitung: Freise, Julia (Dr. PhD); Förderung: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG

Prospektive Erhebung von Daten zur Beurteilung der langfrisigen Sicherheit von Adempas® in der täglichen Routinepraxis.

» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Vital GmbH

A Prospective, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of IMU-838 as Addition to Investigatorâs Choice of Standard of Care Therapy, in Patients with Coronavirus Disease 19

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ahuja, Neera (Prof.), Stanford University, ,; Förderung: Immunic AG

PS-G202: A Phase 2a, Randomized, Double-Bblind, Placebo-controlled, Incomplete Block Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy VX-371 solution for Inhalation in Subjects with Primary Ciliary Dyskinesia

» Projektleitung: Ringshausen, Felix Christian (PD Dr.); Förderung: INC Research UK Limited

PULSE-PAH-004. A Phase 3, Placebo Controlled, Double-blind, Randomized, Clinical Study to Determine Efficacy, Safety and Tolerability of Pulsed, Inhaled Nitric Oxide (iNO) versus Placebo in Symptomatic Subjecty with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): INOvation1

» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Bellerophon Pulse Technologies LLC

Randomized, double-blind, parallel group, Phase 2b dose-finding, efficacy and safety study of 12-week twice daily oral administration of BAY 1817080 compared to placebo in the treatment of refractory and/or unexplained chronic cough (RUCC)

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Efficacy and Safety Study with Inhaled RVT-1601 for the Treatment of Persistent Cough in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): SCENIC Trial

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Respivant Sciences GmbH

Register Mepolizumab. "A Multinational, Single Arm, Observational Study to Evauate the Real-world Effectiveness and Pattem of Use of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma"

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: PPD Global Ltd.

Register schweres Asthma
» Projektleitung: Suhling, Hendrik (PD Dr.); Förderung: German Asthma Net (GEN) e. V.

Registry on Idiopathic Lung Fibrosis (INSIGHTS IPF)
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: GWT-TUD GMBH

Safety and efficacy of inhaled pegylated adrenomedullin (PEG-ADM) in patients suffering from Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter Phase 2a/b clinical trial
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

Corona-Forschung
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

SOLIDARITY - Koordinierung und Durchführung der deutschen Beteiligung der WHO Studie Solidarity gemäß den WHO Protokollen - Teilprojekt Norddeutschland
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Somal Cyclosporine A (L-CsA) Inhalation Solution Delivered via the PARI Investigational eFlow Device plus Standard of Care versu s Standard of Care Alone in the Treatment of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients post Double Lung Transplantation (DLT) as amended from time to time and incorporated herein by reference (hereinafter referred to as the Protocol)
» Projektleitung: Gottlieb, Jens (Prof. Dr.); Förderung: Covance Inc. US-New Jersey - USA

somal Cyclosporine A (L-CsA) Inhalation Solution Delivered via the PARI Investigational eFlow Device plus Standard of Care versu Standard of Care Alone in the Treatment of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients post Double Lung Transplantation
» Projektleitung: Gottlieb, Jens (Prof. Dr.); Förderung: Covance Clinical Development GmbH

LTx Ambulanz
» Projektleitung: Gottlieb, Jens (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Strukturierte Rauchentwähnung
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

The TRISTARDS trial - ThRombolysIS Therapy for ARDS A Phase IIb/III operationally seamless, open-label, randomised, sequential, parallel-group adaptive study to evaluate the efficacy and safety of daily intravenous alteplase treatment given up to 5 days on top of standard of care (SOC) compared with SOC alone, in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) triggered by COVID-19
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

TI 02.002: Clinical Trial Unit
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

TP01: Optimierung transienter und permanenter kardiopulmonaler Unterstützung bei Patienten mit Herz- und Lungenversagen.
» Projektleitung: Höper, Marius (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

TP07: Auswirkung der kurz- und langfristigen ECMO-Behandlung auf die kardiopulmonale Regeneration und zerebrale Funktion bei Herz- und Lungenversagen im Mausmodell.

» Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Translating Omics studies into clinically relevant insights for lung fibrosis patients

» Projektleitung: DeLuca, David (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Translating Omics studies into clinically relevant insights for lung fibrosis patients

» Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

TTU 09.916_00: Developing a rodent disease model for Pseudomonas aeruginosa infection for bronchiectasis for drug research.

» Projektleitung: Rademacher, Jessica (PD Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Viral Load guided Immunosuppression after Lung Tranplantation.

» Projektleitung: Gottlieb, Jens (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Seeliger, Benjamin (Dr.); Förderung: hannover medical school

Zentrum für gesundheitsökonomische Forschung Hannover (CHERH), MHH TP 3,4,und 7

» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Originalpublikationen

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N.Engl.J.Med. 2020;383(2):120-128

Baerlecken N, Pursche N, Witte T, Kniesch K, Höpfner M, Ernst D, Moosig F, Seeliger B, Prasse A. Presence of Antibodies Binding to Negative Elongation Factor E in Sarcoidosis. J.Clin.Med. 2020;9(3):

Becker T, Pich A, Tamm S, Hedtfeld S, Ibrahim M, Altmüller J, Dalibor N, Toliat MR, Janciauskiene S, Tümmler B, Stanke F. Genetic information from discordant sibling pairs points to ESRP2 as a candidate trans-acting regulator of the CF modifier gene SCNN1B. Sci.Rep. 2020;10(1):22447

Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, Schulte B, Streeck H, Förster R, Bosnjak B, Willenzon S, Boeck AL, Thu Tran A, Thiele T, Graalmann T, Kayser MZ, Zychlinsky Scharff A, Dopfer C, Horke A, Pink I, Witte T, Wetzke M, Ernst D, Jablonka A, Happle C. Strategic Anti-SARS-CoV-2 Serology Testing in a Low Prevalence Setting: The COVID-19 Contact (CoCo) Study in Healthcare Professionals. Infect.Dis.Ther. 2020;9(4):837-849

Behr J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Pittrow D, Held M, Klotsche J, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Hagmeyer L, Skowasch D, Meyer JF, Kirschner J, Gläser S, Kahn N, Welte T, Neurohr C, Schwaiblmair M, Bahmer T, Oqueka T, Frankenberger M, Kreuter M. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. Eur.Respir.J. 2020;56(2):

Benza RL, Corris PA, Klinger JR, Langleben D, Naeije R, Simonneau G, Ghofrani HA, Jansa P, Rosenkranz S, Scelsi L, Thenappan T, Rai-

na A, Meier C, Busse D, Hoeper MM. Identifying potential parameters associated with response to switching from a PDE5i to riociguat in RESPITE. Int.J.Cardiol. 2020;317:188-192

Bormann T, Maus R, Stolper J, Jonigk D, Welte T, Gauldie J, Kolb MR, Maus UA. Role of the COX2-PGE2 axis in S. pneumoniae induced exacerbation of experimental fibrosis. Am.J.Physiol. Lung Cell.Mol.Physiol. 2021;320(3):L377-L392

Bosnjak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, Bernhardt G, Ravens I, Ritter C, Schultze-Florey CR, Gödecke N, Martens J, Kleine-Weber H, Hoffmann M, Cossmann A, Yilmaz M, Pink I, Hoeper MM, Behrens GMN, Pöhlmann S, Blasczyk R, Schulz TF, Forster R. Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. Cellular&Molecular Immunology 2021;18(4):936-944

Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, Goeldner RG, Clerisme-Beaty E, Tetzlaff K, Cottin V, Wells AU. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur.Respir.J. 2020;55(6):

Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, Kocabas A, Cherkaski HH, Gulsvik A, Nielsen R, Bateman E, Jithoo A, Mortimer K, Sooronbaev TM, Lawin H, Nejjari C, Elbiaze M, El Rhazi K, Zheng JP, Ran P, Welte T, Obaseki D, Erhabor G, Elsony A, Osman NB, Ahmed R, Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Mannino DM, Barbara C, Wouters EFM, Idolor LF, Loh LC, Rashid A, Juvekar S, Gislason T, Al Ghobain M, Studnicka M, Harrabi I, Denguezli M, Koul PA, Jenkins C, Marks G, Jogi R, Hafizi H, Janson C, Tan WC, Aquart-Stewart A, Mbatchou B, Nafees A, Gunasekera K, Seemungal T, Padukudru Anand M, Enright P, Vollmer WM, Blangiardo M, Elfadaly FG, Buist AS. Prevalence and Population Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. Am.J.Respir.Crit.Care Med. 2020;

Caliskan C, Seeliger B, Jäger B, Fuge J, Welte T, Terwolbeck O, Freise J, van Moorsel CHM, Zhang Y, Prasse A. Genetic Variation in CCL18 Gene Influences CCL18 Expression and Correlates with Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis-Part B. J.Clin.Med. 2020;9(6):E1993 [pii]

Carleo A, Landi C, Prasse A, Bergantini L, D'Alessandro M, Cameli P, Janciauskiene S,

Rottoli P, Bini L, Bargagli E. Proteomic characterization of idiopathic pulmonary fibrosis patients: stable versus acute exacerbation. Monaldi Arch.Chest Dis. 2020;90(2):

Czerner CP, Schoenfeld C, Cebotari S, Renne J, Kaireit TF, Winther HB, Pöhler GH, Olsson KM, Hoeper MM, Wacker F, Vogel-Claussen J. Perioperative CTEPH patient monitoring with 2D phase-contrast MRI reflects clinical, cardiac and pulmonary perfusion changes after pulmonary endarterectomy. PLoS One 2020;15(9):e0238171

Dahlmann J, Sahabian A, Drick N, Haase A, Göhring G, Lachmann N, Ringshausen FC, Welte T, Martin U, Olmer R. Generation of two hiPSC lines (MHHi016-A, MHHi016-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous 5 bp duplication (c.248_252dup (p.Gly85Cysfs*11)) in exon 1 of the CCNO gene. Stem Cell.Res. 2020;46:101850

d'Alessandro M, Bergantini L, Perrone A, Cameli P, Cameli M, Prasse A, Plataroti D, Sestini P, Bargagli E. Serial investigation of Angiotensin-Converting Enzyme in sarcoidosis patients treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. Eur.J.Intern.Med. 2020;78:58-62

Derlin T, Jaeger B, Jonigk D, Apel R, Freise J, Shin HO, Weiberg D, Warnecke G, Ross TL, Wester HJ, Seeliger B, Welte T, Bengel FM, Prasse A. Clinical Molecular Imaging of Pulmonary CXCR4 Expression to Predict Outcome of Pirfenidone Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 2021;159(3):1094-1106

Drick N, Dahlmann J, Sahabian A, Haase A, Göhring G, Lachmann N, Ringshausen FC, Welte T, Martin U, Olmer R. Generation of two human induced pluripotent stem cell lines (MHHi017-A, MHHi017-B) from a patient with primary ciliary dyskinesia carrying a homozygous mutation (c.7915C> T [p.Arg2639*]) in the DNAH5 gene. Stem Cell.Res. 2020;46:101848

Drick N, Milger K, Seeliger B, Fuge J, Korn S, Buhl R, Schuhmann M, Herth F, Kendziora B, Behr J, Kneidinger N, Bergmann KC, Taube C, Welte T, Suhling H. Switch from IL-5 to IL-5-Receptor alpha Antibody Treatment in Severe Eosinophilic Asthma. J.Asthma Allergy 2020;13:605-614

Greer M, Welte T. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Transplantation. Semin. Respir.Crit.Care.Med. 2020;41(6):862-873

Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, Bals R, Chlumsky J, Chorostowska-Wynimko J, Clarenbach C, Corda L, Corsico AG, Ferrarotti I, Esquinas C, Gouder C, Hecimovic A, Ilic A, Ivanov Y, Janciauskiene S, Janssens W, Kohler M, Krams A, Lara B, Mahadeva R, McElvaney G, Mornex JF, O'Hara K, Parr D, Piitulainen E, Schmid-Scherzer K, Seersholm N, Stockley RA, Stolk J, Sucena M, Tanash H, Turner A, Ulmeanu R, Wilkens M, Yorgancioglu A, Zaharie A, Miravitlles M. Protocol for the EARCO Registry: a pan-European observational study in patients with alpha1-antitrypsin deficiency. ERJ Open Res. 2020;6(1):

Hacker KS, Jansson K, Pichler J, Salman J, Avsar M, Siemeni T, Knöfel AK, Hoffler K, Gottlieb J, Frühauf J, Werner M, Poyanmehr R, Jonigk D, Balzer MS, Hewicker-Trautwein M, Haverich A, Sommer W, Warnecke G. Delayed non-myeloablative irradiation to induce long-term allograft acceptance in a large animal lung transplantation model. Transpl.Immunol. 2021;65:101350

Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, Hennigs JK, Simon M, Sinning C, Oqueka T, Grimminger J, Olsson KM, Hoeper MM, Klose H. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. Int.J.Cardiol. 2020;318:131-137

Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, Valero A, Gemzoe K, Maxwell A, Joksaite S, Yang S, Howarth P, Van Dyke MK. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. Eur.Respir.J. 2020;56(4):

Helmke A, Hüsing AM, Gaedcke S, Brauns N, Balzer MS, Reinhardt M, Hiss M, Shushakova N, de Luca D, Prinz I, Haller H, von Vietinghoff S. Peritoneal dialysate-range hypertonic glucose promotes T-cell IL-17 production that induces mesothelial inflammation. Eur.J.Immunol. 2021;51(2):354-367

Hollwedel FD, Maus R, Stolper J, Khan A, Stocker BL, Timmer MSM, Lu X, Pich A, Welte T, Yamasaki S, Maus UA. Overexpression of Macrophage-Inducible C-Type Lectin Mincle Aggravates Proinflammatory Responses to Streptococcus pneumoniae with Fatal Outcome in Mice. J.Immunol. 2020;205(12):3390-3399

Holz O, DeLuca DS, Roepcke S, Illig T, Weinberger KM, Schudt C, Hohlfeld JM. Smokers with COPD Show a Shift in Energy and Nitrogen Metabolism at Rest and During Exercise. Int.J.Chron.Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:1-13

Hoeper MM, Gomez Sanchez MA, Humbert M, Pittrow D, Simonneau G, Gall H, Grünig E, Klose H, Halank M, Langleben D, Snijder RJ, Escribano Subias P, Mielniczuk LM, Lange TJ, Vachiery JL, Wirtz H, Helmersen DS, Tsangaris I, Barbera JA, Pepke-Zaba J, Boonstra A, Rosenkranz S, Ulrich S, Steringer-Mascherbauer R, Delcroix M, Jansa P, Simkova I, Giannakoulas G, Klotsche J, Williams E, Meier C, Ghofrani HA, Collaborators list. Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. Respir.Med. 2020;177:106241

Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, Benjamin N, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ, Kabitz HJ, Skowasch D, Skride A, Jureviciene E, Paleviciute E, Miliauskas S, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Wirtz H, Pfeuffer-Jovic E, Harbaum L, Scholtz W, Dumitrescu D, Bruch L, Coghlan G, Neurohr C, Tsangaris I, Gorenflo M, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Held M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. J.Heart Lung Transplant. 2020;39(12):1435-1444

Huppertz C, Jäger B, Wieczorek G, Engelhard P, Oliver SJ, Bauernfeind FG, Littlewood-Evans A, Welte T, Hornung V, Prasse A. The NLRP3 inflammasome pathway is activated in sarcoidosis and involved in granuloma formation. Eur.Respir.J. 2020;55(3):

Husain-Syed F, Vadasz I, Wilhelm J, Walmrath HD, Seeger W, Birk HW, Jennert B, Dietrich H, Herold S, Trauth J, Tello K, Sander M, Morty RE, Slanina H, Schüttler CG, Ziebuhr J, Kassoumeh S, Ronco C, Ferrari F, Warnatz K, Stahl K, Seeliger B, Hoeper MM, Welte T, David S. Immunoglobulin Deficiency as an Indicator of Disease Severity in Patients with COVID-19. Am.J.Physiol. Lung Cell.Mol.Physiol. 2021;320(4):L590-L599

Idowu TO, Etzrodt V, Seeliger B, Bolanos-Palmieri P, Thamm K, Haller H, David S. Identification of specific Tie2 cleavage sites and therapeutic modulation in experimental sepsis. Elife 2020;9:10.7554/eLife.59520

Ius F, Aburahma K, Boethig D, Salman J, Sommer W, Draeger H, Poyanmehr R, Avsar M, Siemeni T, Bobylev D, Optenhoefel J, Wiesner O, Greer M, Schwerk N, Hoeper MM, Welte T, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G,

Gottlieb J, Tudorache I. Long-term outcomes after intraoperative extracorporeal membrane oxygenation during lung transplantation. J.Heart Lung Transplant. 2020;39(9):915-925

Ius F, Salman J, Knoefel AK, Sommer W, Nakagiri T, Verboom M, Siemeni T, Poyanmehr R, Bobylev D, Kuehn C, Avsar M, Erdfelder C, Hallensleben M, Boethig D, Hecker H, Schwerk N, Mueller C, Welte T, Falk C, Preissler G, Haverich A, Tudorache I, Warnecke G. Increased frequency of CD4(+) CD25(high) CD127(low) T cells early after lung transplant is associated with improved graft survival - a retrospective study. Transpl.Int. 2020;33(5):503-516

Jäger B, Klatt D, Plappert L, Golpon H, Lienenklaus S, Barbosa PD, Schambach A, Prasse A. CXCR4/MIF axis amplifies tumor growth and epithelial-mesenchymal interaction in non-small cell lung cancer. Cell.Signal. 2020;73:109672

Janke F, Bozorgmehr F, Wrenger S, Dietz S, Heussel CP, Heussel G, Silva CF, Rheinheimer S, Feisst M, Thomas M, Golpon H, Günther A, Sültmann H, Muley T, Janciauskiene S, Meister M, Schneider MA. Novel Liquid Biomarker Panels for A Very Early Response Capturing of NSCLC Therapies in Advanced Stages. Cancers (Basel) 2020;12(4):

Jarosch I, Schneeberger T, Gloeckl R, Kreuter M, Frankenberger M, Neurohr C, Prasse A, Freise J, Behr J, Hitzl W, Koczulla AR, Kenn K. Short-Term Effects of Comprehensive Pulmonary Rehabilitation and its Maintenance in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Controlled Trial. J.Clin.Med. 2020;9(5):

Jendrny P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, Ebbers J, Pilchova V, Pink I, Welte T, Manns MP, Fathi A, Ernst C, Addo MM, Schalke E, Volk HA. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients - a pilot study. BMC Infect.Dis. 2020;20(1):536

Kaemmerer H, Gorenflo M, Huscher D, Pittrow D, Apitz C, Baumgartner H, Berger F, Bruch L, Brunnemer E, Budts W, Claussen M, Coghlan G, Dahnert I, D'Alto M, Delcroix M, Distler O, Dittrich S, Dumitrescu D, Ewert R, Faehling M, Germund I, Ghofrani HA, Grohe C, Grosse-kreymborg K, Halank M, Hansmann G, Harzheim D, Nemes A, Havasi K, Held M, Hoeper MM, Hofbeck M, Hohenfrost-Schmidt W, Jureviciene E, Gumbiene L, Kabitz HJ, Klose H, Kohler T, Konstantinides S, Koestenberger M, Kozlik-Feldmann R, Kramer HH, Kropf-Sanchen C, Lammers A, Lange T, Meyn P, Miera O, Milger-Kneidinger K, Neidenbach R, Neurohr C, Opitz C, Perings C, Remppis BA, Riemekasten G, Scelsi L, Scholtz W, Simkova I, Skowasch D, Skride A, Stahler G, Stiller B, Tsangaris I, Vizza CD, Vonk Noordegraaf A, Wilkens H, Wirtz H, Diller GP, Grunig E, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease: Real-World Data from the International COMPERA-CHD Registry. J.Clin.Med. 2020;9(5):E1456 [pii]

Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, Winter L, Park DH, Fuge J, Kühn C, Hoeper MM, Olsson KM. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: Midterm outcomes of mothers and offspring. J.Heart Lung Transplant. 2021;40(3):229-233

Kanwar MK, Gomberg-Maitland M, Hoeper M, Pausch C, Pittrow D, Strange G, Anderson JJ, Zhao C, Scott JV, Druzdzel MJ, Kraisangka J, Lohmueller L, Antaki J, Benza RL. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension using Bayesian analysis. Eur. Respir.J. 2020;56(2):2000008 [pii]

Kauffmann-Guerrero D, Tufman A, Kahnert K, Bollmann BA, Reu S, Syunyaeva Z, Schneider C, Manapov F, Huber RM, Golpon H. Response to Checkpoint Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer with Molecular Driver Alterations. Oncol.Res.Treat. 2020;43(6):289-298

Kayser MZ, Valtin C, Greer M, Karow B, Fuge J, Gottlieb J. Video Consultation During the COVID-19 Pandemic: A Single Center's Experience with Lung Transplant Recipients. Telemed.J.E.Health. 2020;

Kern AL, Gutberlet M, Moher Alsady T, Welte T, Wacker F, Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J. Investigating short-time diffusion of hyperpolarized (129) Xe in lung air spaces and tissue: A feasibility study in chronic obstructive pulmonary disease patients. Magn.Reson.Med. 2020;84(4):2133-2146

Khan A, Hollwedel F, Maus UA, Stocker BL, Timmer MSM. Synthesis of alpha-Glucosyl Diacylglycerides as potential adjuvants for Streptococcus pneumoniae vaccines. Carbohydr.Res. 2020;489:107951

Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenzev A, Alsady TM, Hoeper MM, Gall H, Roller F, Harth S, Steiner D, Krombach G, Ghofrani HA, Rengier F, Heussel CP, Grünig E, Beitzke D, Hacker M, Lang IM, Behr J, Bartenstein P, Dinkel J,

Schmidt KH, Kreitner KF, Frauenfelder T, Ulrich S, Hamer OW, Pfeifer M, Johns CS, Kiely DG, Swift AJ, Wild J, Vogel-Claussen J. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a Screening Test for Patients With Suspected CTEPH: CHANGE-MRI Study Design and Rationale. Front.Cardiovasc.Med. 2020;7:51

Leuschner G, Klotsche J, Kreuter M, Prasse A, Wirtz H, Pittrow D, Frankenberger M, Behr J, Kneidinger N, INSIGHTS-IPF Registry Group. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Elderly Patients: Analysis of the INSIGHTS-IPF Observational Study. Front.Med.(Lausanne) 2020;7:601279

Liu B, Lindner P, Jirmo AC, Maus U, Illig T, DeLuca DS. A comparison of curated gene sets versus transcriptomics-derived gene signatures for detecting pathway activation in immune cells. BMC Bioinformatics 2020;21(1):28

Lutter JI, Jörres RA, Welte T, Watz H, Waschki B, Alter P, Trudzinski FC, Ohlander J, Behr J, Bals R, Studnicka M, Holle R, Vogelmeier CF, Kahnert K. Impact of Education on COPD Severity and All-Cause Mortality in Lifetime Never-Smokers and Longtime Ex-Smokers: Results of the COSYCONET Cohort. Int.J.Chron. Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:2787-2798

Maschke SK, Werncke T, Becker LS, Dewald CLA, Meine TC, Olsson KM, Fuge J, Hoeper MM, Wacker FK, Meyer BC, Hinrichs JB. The Value of C-Arm Computed Tomography in Addition to Conventional Digital Subtraction Angiography in the Diagnostic Work-up of Patients with Suspected Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update of 300 Patients. Acad.Radiol. 2020;

Matamala N, Gomez-Mariano G, Perez JA, Baladron B, Torres-Duran M, Michel FJ, Saez R, Hernandez-Perez JM, Belmonte I, Rodriguez-Frias F, Blanco I, Strnad P, Janciauskiene S, Martinez-Delgado B. New cis-Acting Variants in PI*S Background Produce Null Phenotypes Causing Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Am.J.Respir.Cell Mol.Biol. 2020;63(4):444-451

Michel S, Witt C, Gottlieb J, Aigner C. Impact of COVID-19 on Lung Transplant Activity in Germany-A Cross-Sectional Survey. Thorac.Cardiovasc.Surg. 2021;69(1):92-94

Minso R, Schulz A, Dopfer C, Alfeis N, Barneveld AV, Makartian-Gyulumyan L, Hansen G, Junge S, Müller C, Ringshausen FCC, Sauer-Heilborn A, Stanke F, Stolpe C, Tamm S, Welte T, Dittrich AM, Tümmler B. Intestinal current measurement and nasal potential difference to make a diagnosis of cases with inconclusive CFTR genetics and sweat test. BMJ Open Respir.Res. 2020;7(1):

Möhn N, Mahjoub S, Gutzmer R, Satzger I, Beutel G, Ivanyi P, Golpon H, Wattjes MP, Stangel M, Skripuletz T. Diagnosis and Differential Diagnosis of Neurological Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J.Oncol. 2020;2020:

Mole S, Harry A, Fowler A, Hotee S, Warburton J, Waite S, Beerahee M, Behm DJ, Badorrek P, Müller M, Faulenbach C, Lazaar AL, Hohlfeld JM. Investigating the effect of TRPV4 inhibition on pulmonary-vascular barrier permeability following segmental endotoxin challenge. Pulm.Pharmacol.Ther. 2020;64:101977

Moye S, Bormann T, Maus R, Sparwasser T, Sandrock I, Prinz I, Warnecke G, Welte T, Gauldie J, Kolb M, Maus UA. Regulatory T Cells Limit Pneumococcus-Induced Exacerbation of Lung Fibrosis in Mice. J.Immunol. 2020;204(9):2429-2438

Mümmler C, Munker D, Barnikel M, Veit T, Kayser M, Welte T, Behr J, Kneidinger N, Suhling H, Milger K. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy. J.Allergy Clin.Immunol.Pract. 2021;9(3):1177-1185.e4

Neubert L, Borchert P, Stark H, Hoefer A, Vogel-Claussen J, Warnecke G, Eubel H, Kuenzler P, Kreipe HH, Hoeper MM, Kuehnel M, Jonigk D. Molecular Profiling of Vascular Remodeling in Chronic Pulmonary Disease. Am.J.Pathol. 2020;190(7):1382-1396

Odak I, Barros-Martins J, Bosnjak B, Stahl K, David S, Wiesner O, Busch M, Hoeper MM, Pink I, Welte T, Cornberg M, Stoll M, Goudeva L, Blasczyk R, Ganser A, Prinz I, Förster R, Koenecke C, Schultze-Florey CR. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. EBioMedicine 2020;57:102885

Panettieri RAJ, Welte T, Shenoy KV, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, Feijoo R, Barker P, Olsson RF, Martin UJ, SOLANA Study Investigators. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). J.Asthma Allergy 2020;13:115-126

Pöhler GH, Klimes F, Behrendt L, Voskrebenzev A, Gonzalez CC, Wacker F, Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J. Repeatability of Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL)-MRI Ventilation and Perfusion Parameters in Healthy Subjects and COPD Patients. J.Magn.Reson.Imaging 2021;53(3):915-927

Pöhler GH, Klimes F, Voskrebenzev A, Behrendt L, Czerner C, Gutberlet M, Cebotari S, Ius F, Fegbeutel C, Schoenfeld C, Kaireit TF, Hauck EF, Olsson KM, Hoeper MM, Wacker F, Vogel-Claussen J. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Perioperative Monitoring Using Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL)-MRI. J.Magn.Reson.Imaging 2020;52(2):610-619

Poole S, Townsend J, Wertheim H, Kidd SP, Welte T, Schuetz P, Luyt CE, Beishuizen A, Jensen JS, Del Castillo JG, Plebani M, Saeed K. How are rapid diagnostic tests for infectious diseases used in clinical practice: a global survey by the International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 2021;40(2):429-434

Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. Circulation 2020;141(8):678-693

Sahabian A, von Schlehdorn L, Drick N, Pink I, Dahlmann J, Haase A, Göhring G, Welte T, Martin U, Ringshausen FC, Olmer R. Generation of two hiPSC clones (MHHi019-A, MHHi019-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous deletion in the NME5 gene (c.415delA (p.Ile139Tyrfs*8)). Stem Cell.Res. 2020;48:101988

Schneider CV, Hamesch K, Gross A, Mandorfer M, Moeller LS, Pereira V, Pons M, Kuca P, Reichert MC, Benini F, Burbaum B, Voss J, Gutberlet M, Woditsch V, Lindhauer C, Fromme M, Kümpers J, Bewersdorf L, Schaefer B, Eslam M, Bals R, Janciauskiene S, Carvao J, Neureiter D, Zhou B, Wöran K, Bantel H, Geier A, Dirrichs T, Stickel F, Teumer A, Verbeek J, Nevens F, Govaere O, Krawczyk M, Roskams T, Haybaeck J, Lurje G, Chorostowska-Wynimko J, Genesca J, Reiberger T, Lammert F, Krag A, George J, Anstee QM, Trauner M, Datz C, Gaisa NT, Denk H, Trautwein C, Aigner E, Strnad P, European Alpha-1 Liver Study Group. Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi *Z Variant of AAT (Pi *MZ vs Pi *ZZ genotype) and Noncarriers. Gastroenterology 2020;159(2):534

Schröder S, Beller J, Golpon H, Geyer S. Are there social gradients in the occurrence of lung cancer and in the survival of lung cancer patients? Findings from an observational study using German claims data of Lower Saxony. BMJ Open 2020;10(9):e036506

Schulz O, Wiesner O, Welte T, Bollmann BA, Suhling H, Hoeper MM, Busch M. Enoximone in status asthmaticus. ERJ Open Res. 2020;6(1):

Schwarz N, Tumpara S, Wrenger S, Ercetin E, Hamacher J, Welte T, Janciauskiene S. Alpha1-antitrypsin protects lung cancer cells from staurosporine-induced apoptosis: the role of bacterial lipopolysaccharide. Sci.Rep. 2020;10(1):9563

Sieweke JT, Akin M, Stetskamp S, Riehle C, Jonigk D, Flierl U, Pfeffer TJ, Hirsch V, Dutzmann J, Hoeper MM, Kühn C, Bauersachs J, Schäfer A. Mechanical circulatory support in refractory cardiogenic shock due to influenza virus-related myocarditis. Eur.Respir.J. 2020;56(3):2000925

Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA, Lang IM, McLaughlin VV, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Tapson VF, Galie N, Hoeper MM. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. J.Heart Lung Transplant. 2020;39(4):300-309

Smits JM, Gottlieb J, Verschuuren E, Evrard P, Hoek R, Knoop C, Lang G, Kwakkel-van Erp JM, Vos R, Verleden G, Rondelet B, Hoefer D, Langer F, Schramm R, Hoetzenecker K, van Kessel D, Luijk B, Seghers L, Deuse T, Buhl R, Witt C, Strelniece A, Green D, de Vries E, Laufer G, Van Raemdonck D. Impact of donor lung quality on post-transplant recipient outcome in the Lung Allocation Score era in Eurotransplant - a historical prospective study. Transpl.Int. 2020;33(5):544-554

Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, Skripuletz T, Schmidt RE, Witte T, Jablonka A, Ernst D. Lung Involvement in Primary Sjogren's Syndrome-An Under-Diagnosed Entity. Front.Med.(Lausanne) 2020;7:332

Stahl K, Bikker R, Seeliger B, Schmidt JJ, Schenk H, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, Hoeper MM, Brand K, David S. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock. J.Intensive Care Med. 2020;

Stahl K, Busch M, Fuge J, Schneider A, Manns MP, Seeliger B, Schmidt JJ, Wiesner O, Schmidt BMW, Taubert R, Vond-

ran FWR, Hoeper MM, David S. Therapeutic plasma exchange in acute on chronic liver failure. J.Clin.Apher. 2020;35(4):316-327

Stahl K, Schmidt BMW, Hoeper MM, Skripuletz T, Möhn N, Beutel G, Eder M, Welte T, Ganser A, Falk CS, Koenecke C, David S. Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. J.Crit.Care 2020;57:124-129

Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, Hoeper MM, Budde U, Bode C, David S. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock. Crit.Care 2020;24(1):71

Suarez NM, Blyth E, Li K, Ganzenmueller T, Camiolo S, Avdic S, Withers B, Linnenweber-Held S, Gwinner W, Dhingra A, Heim A, Schulz TF, Gunson R, Gottlieb D, Slobedman B, Davison AJ. Whole-Genome Approach to Assessing Human Cytomegalovirus Dynamics in Transplant Patients Undergoing Antiviral Therapy. Front.Cell.Infect.Microbiol. 2020;10:267

Tetzlaff F, Epping J, Golpon H, Tetzlaff J. Compression, expansion, or maybe both? Growing inequalities in lung cancer in Germany. PLoS One 2020;15(11):e0242433

Trudzinski FC, Jörres RA, Alter P, Kahnert K, Waschki B, Herr C, Kellerer C, Omlor A, Vogelmeier CF, Fähndrich S, Watz H, Welte T, Jany B, Söhler S, Biertz F, Herth F, Kauczor HU, Bals R, COSYCONET consortium. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: Results from COSYCONET. Sci.Rep. 2020;10(1):10544

Tumpara S, Martinez-Delgado B, Gomez-Mariano G, Liu B, DeLuca DS, Korenbaum E, Jonigk D, Jugert F, Wurm FM, Wurm MJ, Welte T, Janciauskiene S. The Delivery of alpha1-Antitrypsin Therapy Through Transepidermal Route: Worthwhile to Explore. Front.Pharmacol. 2020;11:983

van de Ven AAJM, Alfaro TM, Robinson A, Baumann U, Bergeron A, Burns SO, Condliffe AM, Fevang B, Gennery AR, Haerynck F, Jacob J, Jolles S, Malphettes M, Meignin V, Milota T, van Montfrans J, Prasse A, Quinti I, Renzoni E, Stolz D, Warnatz K, Hurst JR. Managing Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders: e-GLILDnet International Clinicians Survey. Front.Immunol. 2020;11:606333

van Ingen J, Aliberti S, Andrejak C, Chalmers JD, Codecasa LR, Daley CL, Hasegawa N, Griffith DE, Hoefsloot W, Huitt G, Jarand J, Jhun BW, Loebinger MR, Marras TK, Morimoto K, Polverino E, Ringshausen FC, Santin M, Thomson R, Wagner D, Wallace RJ, Winthrop KL, Yim JJ, NTM-NET. Management of drug toxicity in M. avium complex pulmonary disease - an expert panel survey. Clin.Infect.Dis. 2020;

Veith M, Tüffers J, Peychev E, Klemmer A, Kotke V, Janciauskiene S, Wilhelm S, Bals R, Koczulla AR, Vogelmeier CF, Greulich T. The Distribution of Alpha-1 Antitrypsin Genotypes Between Patients with COPD/Emphysema, Asthma and Bronchiectasis. Int.J.Chron. Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:2827-2836

Wiertz IA, Moll SA, Seeliger B, Barlo NP, van der Vis JJ, Korthagen NM, Rijkers GT, Ruven HJT, Grutters JC, Prasse A, van Moorsel CHM. Genetic Variation in CCL18 Gene Influences CCL18 Expression and Correlates with Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Part A. J.Clin.Med. 2020;9(6):

Übersichtsarbeiten

Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen C, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiss B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H, Heller T, Gagelmann N, Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V.. S3-Leitlinie Sepsis - Prevention, Diagnose, Therapie und Nachsorge : Zusammenfassung starker Empfehlungen. Med.Klin. Intensivmed.Notfmed 2020;115(3):178-188

Greer M, Werlein C, Jonigk D. Surveillance for acute cellular rejection after lung transplantation. Ann.Transl.Med. 2020;8(6):410

Herth F, Hohlfeld JM, Haas J, de la Hoz A, Jin X, Kreitner KF, Vogelmeier C, Vogel-Claussen J, Watz H. The effect of tiotropium/olodaterol versus fluticasone propionate/salmeterol on left ventricular filling and lung hyperinflation in patients with COPD. BMJ Open Respir.Res. 2020;7(1):

Janciauskiene S. The Beneficial Effects of Antioxidants in Health And Diseases. Chro-

nic Obstr Pulm.Dis. 2020;7(3):182-202

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19. Med.Klin.Intensivmed.Notfmed 2020;115(3):175-177

Lechowicz U, Rudzinski S, Jezela-Stanek A, Janciauskiene S, Chorostowska-Wynimko J. Post-Translational Modifications of Circulating Alpha-1-Antitrypsin Protein. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(23):

Pletz MW, Blasi F, Chalmers JD, Dela Cruz CS, Feldman C, Luna CM, Ramirez JA, Shindo Y, Stolz D, Torres A, Webb B, Welte T, Wunderink R, Aliberti S. International Perspective on the New 2019 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America Community-Acquired Pneumonia Guideline: A Critical Appraisal by a Global Expert Panel. Chest 2020;158(5):1912-1918

Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüsslein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie. Pneumologie 2020;74(11):750-765

Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, Dela Cruz C, Crothers KA, Hage CA, Aliberti S, Anzueto A, Arancibia F, Arnold F, Azoulay E, Blasi F, Bordon J, Burdette S, Cao B, Cavallazzi R, Chalmers J, Charles P, Chastre J, Claessens YE, Dean N, Duval X, Fartoukh M, Feldman C, File T, Froes F, Furmanek S, Gnoni M, Lopardo G, Luna C, Maruyama T, Menendez R, Metersky M, Mildvan D, Mortensen E, Niederman MS, Pletz M, Rello J, Restrepo MI, Shindo Y, Torres A, Waterer G, Webb B, Welte T, Witzenrath M, Wunderink R. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. Chest 2020;158(5):1896-1911

Ringshausen FC, Hellmuth T, Dittrich AM. Was ist gesichert in der Therapie der Mukoviszidose?. Internist (Berl) 2020;61(12):1212-1229

Schupp JC, Prasse A, Erythropel HC. E-Zigaretten - Funktionsweise, Inhaltsstoffe und die Vaping-assoziierte akute Lungenschädigung. Pneumologie 2020;74(2):77-87

Seeliger B, Prasse A. Immunomodulation in Autoimmune Interstitial Lung Disease. Respiration 2020;99(10):819-829

Sommer N, Ghofrani HA, Pak O, Bonnet S, Provencher S, Sitbon O, Rosenkranz S, Hoeper MM, Kiely DG. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. Br.J.Pharmacol. 2021;178(1):6-30

Werlein C, Seidel A, Warnecke G, Gottlieb J, Laenger F, Jonigk D. Lung Transplant Pathology: An Overview on Current Entities and Procedures. Surg.Pathol.Clin. 2020;13(1):119-140

Zhong S, Golpon H, Zardo P, Borlak J. miRNAs in lung cancer. A systematic review identifies predictive and prognostic miRNA candidates for precision medicine in lung cancer. Transl.Res. 2021;230:164-196

Abstracts

2020 wurden 5 Abstracts publiziert.

Promotionen

Küppers L (Dr. med.): Breath volatile organic compounds of lung transplant recipients with and without chronic lung allograft dysfunction.

Neßlage RA (Dr. med.): Bedeutung einer transient verstärkten mononukleären Phagozytenmobilisierung für den Verlauf der pulmonalen mykobakteriellen Infektion der Maus.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Knudsen, Lars (Prof. Dr.): Acta Biomaterialia, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter; Anatomical Science Education, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Bafög-Beauftragter der MHH, Deutschland, Leitung; EBioMedicine, Grossbritannien und Nordirland, Gutachter/in; European Respiratory Journal, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Frontiers in Pharmocology, Grossbritannien und Nordirland, Gutachter/in; Frontiers in Physiology, Grossbritannien und Nordirland, Gutachter/in; Journal of Applied Physiology, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Journal of Heart and Lung Transplantantation, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Science Immunology, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Science Translational Medicine, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Direktor: Prof. Dr. Christian Peter Kratz

Tel.: 0511-532 6712 • E-Mail: Kratz.Christian@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kinderonkologie

Keywords: Leukämie, Lymphome, Krebsursachen, Transplantationen

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie wird maßgeblich durch die klinische und translationale Forschung, Epidemiologie und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämien, der lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Mechanismen der Asparaginase Resistenz in malignen Zellen

Für maligne Zellen ist die Toleranz eines Aminosäuremangels für das Überleben unter Stressbedingungen essentiell. So ist die Depletion der Aminosäure Asparagin für einige Krebszellen letal, was therapeutisch insbesondere in hämatopoetischen Neoplasien durch den Einsatz von Asparaginase genutzt wird. Allerdings bleibt ein Nicht-Ansprechen auf Asparaginase-basierte Therapien bis heute ein klinisches Problem mit einer schlechten Prognose.

Wir haben kürzlich gezeigt, dass Leukämiezellen einem katabolen Proteinabbau als alternative Quelle von Aminosäuren bedürfen, um eine Asparagindepletion zu tolerieren.

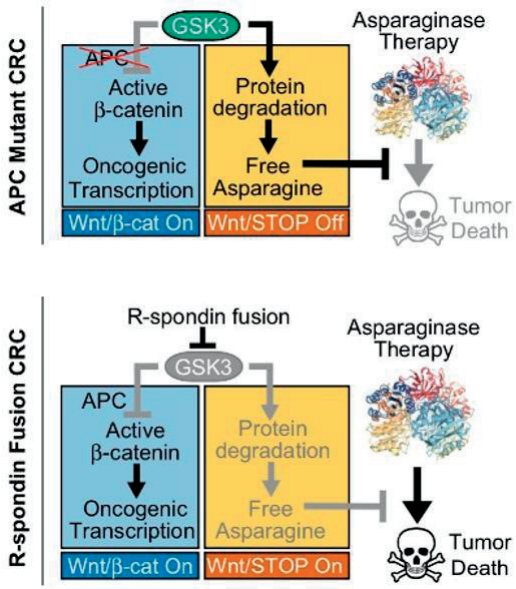


Abb. 1: Schematische Zusammenfassung der Ergebnisse, publiziert in Hinze et al., Cancer Discovery 2020

Die Hemmung des GSK3α-abhängigen proteasomalen Abbaus, die als Wnt-abhängige Stabilisierung von Proteinen (Wnt/STOP) bezeichnet wird, führt zu einer Inhibierung dieser Aminosäurequelle und somit zu einer Asparaginase Sensitivierung.

Zur Exploration der Frage, inwieweit der induzierbare Proteinkatabolismus auch eine adaptive Reaktion auf einen Aminosäuremangel in anderen malignen Zellen darstellt, fokussierten wir uns auf kolorektale Karzinome, da diese Tumorentität klassischerweise mit einem aktivierten Wnt-Signalweg assoziiert ist und die Prognose von Patienten mit metastasierter Erkrankung bis heute äußerst ungünstig bleibt.

Kolorektale Karzinome können Wnt-aktivierende Mutationen haben, die entweder GSK3 intrinsisch inhibieren (z.B. R-Spondin-Fusionen in ca. 15% aller Patienten), oder Mutationen aufweisen, welche die Aktivität von GSK3 nicht beeinflussen (wie APC- oder β-Catenin-Mutationen in ca. 85% aller Patienten). In Übereinstimmung mit unserem Modell aus akuten Leukämien waren Organoide von Mäusen mit R-Spondin mutiertem Darmkrebs und intrinsischer Inhibierung von GSK3α hoch sensitiv gegenüber einer Behandlung mit Asparaginase, was sich in einer signifikanten Tumorregression und einem längeren progressionsfreien Überleben zeigte. Im Gegensatz waren Karzinome mit APC- oderβ-Catenin-Mutationen entsprechend unserer Erwartung resistent gegen eine Monotherapie mit Asparaginase, da diese Mutationen keinen Einfluss auf die Aktivität von GSK3α haben. Allerdings konnten wir nachweisen, dass auch in diesen Zellen eine Inhibierung von GSK3α ausreichend ist, um eine signifikante Asparaginase Sensitivität zu induzieren. So zeigte die Kombinationsbehandlung von Asparaginase und GSK3α-Inhibitor BRD0705 eine Regression der Tumorgröße und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in Mäusen mit APC oder β-Catenin mutiertem kolorektalen Karzinom.

Zusammenfassend liefern diese Daten eine molekulare Grundlage, um eine Asparaginase Monotherapie in R-Spondin mutierten und die Kombinationstherapie in APC mutierten Karzinomen zu testen.

Wir konnten somit erstmals zeigen, dass ein GSK3-abhängiger Proteinabbau auch in soliden Tumoren eine Schlüsselrolle in der Vermittlung von Asparaginase Resistenz spielt. Diese Daten führen zu der überraschenden Schlussfolgerung, dass sich die Mechanismen der Asparaginase Resistenz bei soliden Tumoren mit denen der erworbenen Resistenz bei Leukämien überschneiden können. Weiterhin implizieren sie den regulierten und induzierbaren Proteinabbau als einen zentralen Faktor in dem Therapieansprechen in malignen Zellen. Die Wechselwirkung zwischen Inhibierung von GSK3α und Asparaginase eröffnet außerdem die Möglichkeit für neuartige Therapiestrategien sowohl in akuten Leukämien als auch in kolorektalen Karzinomen.

Schematische Zusammenfassung der Ergebnisse, publiziert in Hinze et al., Cancer Discovery 2020

» Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebs-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A Phase I / II, Multicenter, Open-Label, Doseescalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Cobimetinib in Pediatric and young adult Patients with previously treated solid Tumors. "Roche GO29665"

» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma GmbH

A Phase 3, Prospective, Multicenter, Uncontrolled, Open-Label Clinical Study to Determine the Efficacy, safety and Tolerability of rVWF with or without ADVATE in the Treatment and Control of Bleeding Episodes, the Efficacy and Safety of rVWF in Elective and Emergency Surgeries, and the Pharmacokinetics (PK) of rVWF in Children Diagnosed with Severe von Willenbrand Disease

» Projektleitung: Wieland, Karin Ivonne (Dr.); Förderung: Baxalta Innovations GmbH

ADDRess - Translationale Forschung für Personen mit DNA Reparaturdefekten - Teilprojekt 1:Koordination, Teilprojekt 6: Klonale Evolution bei der Entwicklung hämatologischer Neoplasien, Teilprojekt 7: Klonale Evolution bei Patienten mit DAADR als Ausdruck der Krankheitsprogression

» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Advate hemophila a outcome database AHEAD studie

» Projektleitung: Wieland, Karin Ivonne (Dr.); Förderung: BAXTER Deutschland GMBH

Allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblstic leukaemia - FORUM (For Omitting Radiot

» Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Frankfurt der Goethe Universität

B-NHL 2013 - Treatment protocol of the NHL-BFM and the NOPHO study groups for mature aggressive B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents

» Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Westfällische Wilhelms Universität Münster

B-NHL 2013 Treatment protocol of the NHL-BFM and the NOPHO study groups for mature aggressive B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents

» Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

CA209-744: Rist-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab+brentuximab vedotin (N+BV) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (r/R) CD30+classic Hodgkin Lymphama (cHL).....

» Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

Celgene AZA-AML-004 A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 2 Study, with a Safety Run-in Part to Evaluate Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of Azacitidine Compared to No Anticancer Treatment in Children and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia in Molecular Relapse After First Complete Remission

» Projektleitung: Sander, Annette (Dr.); Förderung: Celgene International Sàrl

Celgene AZA-JMML-001 A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety ans Activity of Azacitidine and to Compare Azacitidine to Historical Controls in Pediatric Subjects With Newly Diagnosed Advanced Myelodysplastic Syndrome or Juvenile Myelomonocytic Leukemia Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation

» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: Celgene International Sàrl

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle

» Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Clinical phase II trial to compare Treosulfan-based conditioning therapy with Busulfan-based conditioning prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in paediatric patients with non-malignant diseases. Treosulfan Zulassungsstudie.

» Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr.); Förderung: medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH

Comprehensive Assessments and Related interventions to Enhance long-term outcome in Children, Adolescents and Young Adults (Care for CAYA)
» Projektleitung: Sander, Annette (Dr.); Förderung: DLR-Projektträger

Deep Conditioning using CRISPR edited T cells
» Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr.); Förderung: University London

diverse industriegesponserte klinische Prüfungen der Phase I/II in der pädiatrischen Onkologie & Hematologie
» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

EDMA AML SCT-BFM 2007 Allogeneic stem cell transplantation for children, adolescents and young adults with relapsed or refractory AML
» Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Neovii Biotech GmbH Financial Departement

Eine unverblindete, multizentrische klinische Prüfung der Phase 2 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von >1 bis <30 Jahren mit rezidivierter/ refraktärer akuter lymphoblastischer Vorläufer-B-Zell- oder T-Zell-Leukämie bzw.- Lymphom
» Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Janssen-Cilag GmbH

Entwicklung einer internationalen Risikostratifizierung und Analyse risikoadaptierter Therapie bei kindlichen akuten myeloische Leukämien
» Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Essen

Finanzielle Förderung eines pädiatrischen Palliativ- & Brückenteams zur Verbesserung der ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mitt onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen
» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Genomweite Assoziationsanalyse zur L-Asparaginase-assoziierten Pankreatitis im Rahmen der Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter
» Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebs-Stiftung

German treatment optimization study for children with de Novo and relapsed langerhans cell Histiocytosis (LCH) as part of the international study LCH-IV
» Projektleitung: Grigull, Lorenz (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Frankfurt der Goethe Universität

HGB-212 "A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent ß-Thalassemia, who have a ß0/ß0 Genotype, by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral ß A-T87Q-Globin Vector in Subjects
» Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr.); Förderung: INC Research UK Limited

HIT-REZ Register
» Projektleitung: Wehnert, Stefanie (Dr.); Förderung: Universität Duisburg-Essen

Identifizierung neuer Gendefekte bei Patienten mit präleukämischen Erkrankungen der Myelopoese
» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: Gottfried-Arndt-Stiftung

INFORM exploratory multinational phase I/II combination study of Nivolumab and Entinostat in children and adolescents with refractory high-risk malignancies
» Projektleitung: Beilken, Andreas (Dr.); Förderung: Universität Heidelberg

International cooperative Phase III trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children and adolescents < 18 years
» Projektleitung: Sander, Annette (Dr.); Förderung: Georg-August-Universität Göttingen

International cooperative treatment protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma
» Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Westfällische Wilhelms Universität Münster

International Randomised Controlled Trial of Chermotherapy for the Treatment of Recurrent and Primary Refractory Ewing Sarcoma
» Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Essen

International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed IntReALL HR 2010
» Projektleitung: Linderkamp, Christin (Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

International study for treatment of standard risk childhood relapsed ALL 2010
» Projektleitung: Linderkamp, Christin (Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

Internationales kooperatives Behandlungsprotokoll für Kinder und Jugendliche mit akuter lymphoblastischer Leukämie. AIEOP-BFM ALL 2017
» Projektleitung: Linderkamp, Christin (Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Klinische Prüfung: AMG 103-20120215 Randomisierte, offene, kontrollierte adaptive Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und;Verträglichkeit des BiTE-Antikörpers Blinatumomab als Konsolidierungstherapie versus konventionelle Konsolidierungschemotherapie ;bei pädiatrischen Hochrisiko"-Erstrezidiv Patienten mit B-Zell-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)"
» Projektleitung: Linderkamp, Christin (Dr.); Förderung: Amgen GmbH

Klinische Prüfung zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen AML-BFM 2012
» Projektleitung: Sander, Annette (Dr.); Förderung: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Krebsprädisposition - Li-Fraumeni Syndrom
» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Kinderkrebs Stiftung

Kurze Wege prospektiv (KWP)
» Projektleitung: Grigull, Lorenz (Prof. Dr.); Förderung: Karlheinz-Hartmann-Stiftung

LBL 2018 - International cooperative treatment protocol for children and adollescents with lymphoblastic lymphoma
» Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr.); Förderung: Westfällische Wilhelms Universität Münster

Li-Fraumeni-Syndrome - Cancer Predisposition Syndrome Registry
» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Kinderkrebs Stiftung

Liquid Biopsy im Rahmen des Krebsprädispositionssyndrom Registers-KPS-R01
» Projektleitung: Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Gerdes

LOGGIC Register
» Projektleitung: Sander, Annette (Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

Longterm Follow-up of Subjects With Hemoglobinopathies Treated With Ex Vivo Gene Therapy Using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced With a Lentiviral Vector
» Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Bluebirdbio Cambridge

METRO-NB 2012
» Projektleitung: Grigull, Lorenz (Prof. Dr.); Förderung: Universität zu Köln

Monitoring of EBV-specific immunity and humoral milieu factors as early markers for PTLD development in EBV positive high risk pediatric SOT patients - elongation and expansion of a successful pilot study
» Projektleitung: Schultze-Florey, Rebecca Elisabeth (Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Multizentrische prospektive Studie zu einem randomisierten Vergleich von Carboplatin mit Cisplatin bei extrakraniellen malignen Keimzelltumore (MAKEI V)
» Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Multizentrische prospektive Studie zu einem randomisierten Vergleich von Carboplatin mit Cisplatin bei extrakraniellen malignen Keimzelltumoren (MAKEI V)
» Projektleitung: Lamottke, Britta (Dr.); Förderung: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

MyPal: Fostering Palliative Care of Adults and Children with Cancer through Advanced Patient Reported Outcome Systemsâ MyPalâ
» Projektleitung: Sander, Annette (Dr.); Förderung: European Commission

NHL-BFM Registry 2012
» Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr.); Förderung: Westfällische Wilhelms Universität Münster

Non-interventioanl study to investigate the effectiveness of Emicizumab under real world conditions in pediatric, adolescent and adult patients with hemophilia A with and without FVIII inhibitors.
» Projektleitung: Wieland, Karin Ivonne (Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

Paed-Leukaemieforschung
» Projektleitung: Mätzig, Tobias (Dr.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Prospective pilot trial to assess a multimodal molecular targetedtherapy in children, adolescent and young adults with relapsed or refractory high-grade pineoblastome (RIST-rPB-2015-P)
» Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Regensburg

Sicherheit allogener HLA-gemachter EBV-spezifischer T-Zellen (EBV-CTLs) bei Kindern und Erwachsenen mit fortgeschrittener EBV- assoziierten Malignomen nach Organtransplantation (Post-Transplant Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) und Weichteilsarkome (Allo-EBT)
» Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Deutsche Krebshilfe

SICKO: Onterprofessionelles und interdisziplinäres Trainingskonzept für Mitarbeiter in der Kinderonkologie zur Erhöhung der Sicherheit und Behandlungsqualität von Kindern mit onkologischer Erkrankung
» Projektleitung: Grigull, Lorenz (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Kinderkrebs Stiftung

SIOP EPENDYMOMA II AN INTERATIONAL CLINICAL PROGRAM FOR THE DIAGNOSIS AND TRETAMENT OF CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH EPENDYMOMA
» Projektleitung: Beilken, Andreas (Dr.); Förderung: Centre Léon Bérard

SIOPE Europe 2020 - Schlag-Stiftung
» Projektleitung: Dutzmann, Christina; Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Sobi.Elocta-004 NIS
» Projektleitung: Wieland, Karin Ivonne (Dr.); Förderung: Swedish Orphan Biovitrum AB

Studie zu Krebsinzidenz und -spektrum bei Kindern mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom in Deutschland
» Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Targeting the transcriptional landscape in infant AML - iAML-IncTARGET
» Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (PD Dr.); Förderung: European Research Council

TRANSCAN V - TRANSCALL2: Integration genetischer Biomarker und früher minimaler Resterkrankung zur Verbesserung der Risiko- stratifizierung und der heilungsaussichten der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes - und Jugendalter""
» Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr.); Förderung: DLR-Projektträger

Weiterentwicklung und laufender Betrieb des pädiatrischen Stammzellregisters (PRST)
» Projektleitung: Beier, Rita (Dr.); Förderung: Deutsche Kinderkrebs Stiftung

Zentrales Datenmanagement GPOH DKS 2018/16
» Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr.); Förderung: Deutsche Kinderkrebs Stiftung

Originalpublikationen

Aguade-Gorgorio J, McComb S, Eckert C, Guinot A, Marovca B, Mezzatesta C, Jenni S, Abduli L, Schrappe M, Dobay MP, Stanulla M, von Stackelberg A, Cario G, Bourquin JP, Bornhauser BC. TNFR2 is required for RIP1-dependent cell death in human leukemia. Blood Adv. 2020;4(19):4823-4833

Au-Yeung RKH, Arias Padilla L, Zimmermann M, Oschlies I, Siebert R, Woessmann W, Burkhardt B, Klapper W. Experience with provisional WHO-entities large B-cell lymphoma with IRF4-rearrangement and Burkitt-like lymphoma with 11q aberration in paediatric patients of the NHL-BFM group. Br.J.Haematol. 2020;190(5):753-763

Bettoni da Cunha-Riehm C, Hildebrand V, Nathrath M, Metzler M, Suttorp M. Vaccination With Live Attenuated Vaccines in Four Children With Chronic Myeloid Leukemia While on Imatinib Treatment. Front.Immunol. 2020;11:628

Blaeschke F, Willier S, Stenger D, Lepenies M, Horstmann MA, Escherich G, Zimmermann M, Rojas Ringeling F, Canzar S, Kaeuferle T, Rohlfs M, Binder V, Klein C, Feuchtinger T. Leukemia-induced dysfunctional TIM-3(+)CD4(+) bone marrow T cells increase risk of relapse in pediatric B-precursor ALL patients. Leukemia 2020;34(10):2607-2620

Bornhauser B, Cario G, Rinaldi A, Risch T, Rodriguez Martinez V, Schütte M, Warnatz HJ, Scheidegger N, Mirkowska P, Temperli M, Möller C, Schumich A, Dworzak M, Attarbaschi A, Brüggemann M, Ritgen M, Mejstrikova E, Hofmann A, Buldini B, Scarparo P, Basso G, Maglia O, Gaipa G, Skoblyn TL, Te Kronnie G, Vendramini E, Panzer-Grümayer R, Barz MJ, Marovca B, Hauri-Hohl M, Niggli F, Eckert C, Schrappe M, Stanulla M, Zimmermann M, Wollscheid B, Yaspo ML, Bourquin JP. The hematopoietic stem cell marker VNN2 is associated with chemoresistance in pediatric B-cell precursor ALL. Blood Adv. 2020;4(17):4052-4064

Böske AK, Sander A, Sykora KW, Baumann U, Pfister ED. Hepatitis-assoziierte aplastische Anämie im Kindesalter. Klin.Padiatr. 2020;232(3):151-158

Calaminus G, Schneider DT, von Schweinitz D, Jürgens H, Infed N, Schönberger S, Olson TA, Albers P, Vokuhl C, Stein R, Looijenga L, Sehouli J, Metzelder M, Claviez A, Dworzak M, Eggert A, Fröhlich B, Gerber NU, Kratz CP, Faber J, Klingebiel T, Harms D, Göbel U. Age-Dependent Presentation and Clinical Course of 1465 Patients Aged 0 to Less than 18 Years with Ovarian or Testicular Germ Cell Tumors; Data of the MAKEI 96 Protocol Revisited in the Light of Prenatal Germ Cell Biology. Cancers (Basel) 2020;12(3):611

Chiesa R, Wang J, Blok HJ, Hazelaar S, Neven B, Moshous D, Schulz A, Hoenig M, Hauck F, Al Seraihy A, Gozdzik J, Ljungman P, Lindemans CA, Fernandes JF, Kalwak K, Strahm B, Schanz U, Sedlacek P, Sykora KW, Aksoylar S, Locatelli F, Stepensky P, Wynn R, Lum SH, Zecca M, Porta F, Taskinen M, Gibson B, Matthes S, Karakukcu M, Hauri-Hohl M, Veys P, Gennery AR, Lucchini G, Felber M, Albert MH, Balashov D, Lankester A, Güngör T, Slatter MA. Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults. Blood 2020;136(10):1201-1211

Cöktü S, Spix C, Kaiser M, Beygo J, Kleinle S, Bachmann N, Kohlschmidt N, Prawitt D, Beckmann A, Klaes R, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Döhnert S, Kraus C, Kadgien G, Vater I, Biskup S, Kutsche M, Kohlhase J, Eggermann T, Zenker M, Kratz CP. Cancer incidence and spectrum among children with genetically confirmed Beckwith-Wiedemann spectrum in Germany: a retrospective cohort study. Br.J.Cancer 2020;123(4):619-623

Dragon AC, Zimmermann K, Nerreter T, Sandfort D, Lahrberg J, Klöss S, Kloth C, Mangare C, Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Uchanska-Ziegler B, Abken H, Schambach A, Hudecek M, Eiz-Vesper B. CAR-T cells and TRUCKs that recognize an EBNA-3C-derived epitope presented on HLA-B*35 control Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferation. J.Immunother.Cancer. 2020;8(2):e000736

Erarslan-Uysal B, Kunz JB, Rausch T, Richter-Pechanska P, van Belzen IA, Frismantas V, Bornhauser B, Ordonez-Rueada D, Paulsen M, Benes V, Stanulla M, Schrappe M, Cario G, Escherich G, Bakharevich K, Kirschner-Schwabe R, Eckert C, Loukanov T, Gorenflo M, Waszak SM, Bourquin JP, Muckenthaler MU, Korbel JO, Kulozik AE. Chromatin accessibility landscape of pediatric T-lymphoblastic leukemia and human T-cell precursors. EMBO Mol.Med. 2020;12(9):e12104

Germeshausen M, Ballmaier M. CAMT-MPL: Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia caused by MPL mutations - Heterogeneity of a monogenic disorder - Comprehensive analysis of 56 patients. Haematologica 2020;

Gluckman E, Fuente J, Cappelli B, Scigliuolo GM, Volt F, Tozatto-Maio K, Rocha V, Tommaso M, O'Boyle F, Smiers F, Cunha-Riehm CBD, Calore E, Bonanomi S, Graphakos S, Paisiou A, Albert MH, Ruggeri A, Zecca M, Lankester AC, Corbacioglu S, Paediatric Diseases (PDWP) and Inborn Errors Working Parties (IEWP) of the EBMT. The role of HLA matching in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe. Bone Marrow Transplant. 2020;55(10):1946-1954

Heinemann NC, Tischer-Zimmermann S, Witt-

ke TC, Eigendorf J, Kerling A, Framke T, Melk A, Heuft HG, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. High-intensity interval training in allogeneic adoptive T-cell immunotherapy - a big HIT?. J.Transl.Med. 2020;18(1):148

Himes RW, Chiou EH, Queliza K, Shouval DS, Somech R, Agarwal S, Jajoo K, Ziegler DS, Kratz CP, Huang J, Lucas TL, Myers KC, Nelson AS, DiNardo CD, Alter BP, Giri N, Khincha PP, McReynolds LJ, Dufour C, Pierri F, Goldman FD, Sherif Y, Savage SA, Miloh T, Bertuch AA. Gastrointestinal Hemorrhage: A Manifestation of the Telomere Biology Disorders. J.Pediatr. 2020;

Hinze L, Labrosse R, Degar J, Han T, Schatoff EM, Schreek S, Karim S, McGuckin C, Sacher JR, Wagner F, Stanulla M, Yuan C, Sicinska E, Giannakis M, Ng K, Dow LE, Gutierrez A. Exploiting the Therapeutic Interaction of WNT Pathway Activation and Asparaginase for Colorectal Cancer Therapy. Cancer.Discov. 2020;10(11):1690-1705

Hoenig M, Roesler J, Seidel MG, Albert MH, Hauck F, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B, Kleinschmidt K, Debatin KM, Jacobsen EM, Furlan I, Suttorp M, Schuetz C, Schulz AS. Matched Family Donor Lymphocyte Infusions as First Cellular Therapy for Patients with Severe Primary T Cell Deficiencies. Biol.Blood Marrow Transplant. 2020;30630

Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, Rives S, Del Pozo Carlavilla M, Alonso MEV, Dominguez-Pinilla N, Bourquin JP, Schmiegelow K, Attarbaschi A, Grillner P, Mellgren K, van der Werff Ten Bosch J, Pieters R, Brozou T, Borkhardt A, Escherich G, Lauten M, Stanulla M, Smith O, Yeoh AEJ, Elitzur S, Vora A, Li CK, Ariffin H, Kolenova A, Dallapozza L, Farah R, Lazic J, Manabe A, Styczynski J, Kovacs G, Ottoffy G, Felice MS, Buldini B, Conter V, Stary J, Schrappe M. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. Eur.J.Cancer 2020;132:11-16

Jost F, Zierk J, Le TTT, Raupach T, Rauh M, Suttorp M, Stanulla M, Metzler M, Sager S. Model-Based Simulation of Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Front.Physiol. 2020;11:217

Jung M, Schieck M, Hofmann W, Tauscher M, Lentes J, Bergmann A, Stelter M, Möricke A, Alten J, Schlegelberger B, Schrappe M, Zimmermann M, Stanulla M, Cario G, Steinemann D. Frequency and prognostic impact of PAX5 p.P80R in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients treated on an AIEOP-BFM acute lymphoblastic leukemia protocol. Genes Chromosomes Cancer 2020;59(11):667-671

Khalil A, Würthwein G, Golitsch J, Hempel G, Fobker M, Gerss J, Möricke A, Zimmermann M, Smisek P, Zucchetti M, Nath C, Attarbaschi A, Von Stackelberg A, Gökbget N, Rizzari C, Conter V, Schrappe M, Boos J, Lanvers-Kaminsky C. Pre-existing antibodies against polyethylene glycol reduce asparaginase activities on first administration of pegylated E. coli asparaginase in children with acute lymphocytic leukemia. Haematologica 2020;

Khanam T, Sandmann S, Seggewiss J, Ruether CM, Zimmermann M, Norvil AB, Bartenhagen C, Randau G, Mueller S, Herbrüggen H, Hoffmann P, Herms S, Wei L, Wöste M, Wünsch C, Gowher H, Oschlies I, Klapper W, Woessmann W, Dugas M, Burkhardt B. Integrative genomic analysis of pediatric T- cell lymphoblastic lymphoma reveals candidates of clinical significance. Blood 2020;

Knörr F, Brugieres L, Pillon M, Zimmermann M, Ruf S, Attarbaschi A, Mellgren K, Burke GAA, Uyttebroeck A, Wrobel G, Beishuizen A, Aladjidi N, Reiter A, Woessmann W, European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective ALCL-Relapse Trial. J.Clin.Oncol. 2020;38(34):3999-4009

Köhn AF, Grigull L, du Moulin M, Kabisch S, Ammer L, Rudolph C, Muschol NM. Hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: A case description and comparison with a genotype-matched control group. Mol.Genet.Metab.Rep. 2020;23:100578

Kühnle L, Mücke U, Lechner WM, Klawonn F, Grigull L. Development of a Social Network for People Without a Diagnosis (RarePairs): Evaluation Study. J.Med.Internet Res. 2020;22(9):e21849

Larose H, Prokoph N, Matthews JD, Schlederer M, Högler S, Alsulami AF, Ducray SP, Nuglozeh E, Fazaludeen FMS, Elmouna A, Ceccon M, Mologni L, Gambacorti-Passerini C, Hoefler G, Lobello C, Pospisilova S, Janikova A, Woessmann W, Damm-Welk C, Zimmermann M, Federova A, Malone A, Smith O, Wasik M, Inghirami G, Lamant L, Blundell TL, Klapper W, Merkel O, Bur-

ke GAA, Mian S, Ashankyty I, Kenner L, Turner SD. Whole Exome Sequencing reveals NOTCH1 mutations in anaplastic large cell lymphoma and points to Notch both as a key pathway and a potential therapeutic target. Haematologica 2020;

Lyszkiewicz M, Zietara N, Frey L, Pannicke U, Stern M, Liu Y, Fan Y, Puchalka J, Hollizeck S, Somekh I, Rohlfs M, Yilmaz T, Unal E, Karakukcu M, Patiroglu T, Kellerer C, Karasu E, Sykora KW, Lev A, Simon A, Somech R, Roesler J, Hoenig M, Keppler OT, Schwarz K, Klein C. Author Correction: Human FCHO1 deficiency reveals role for clathrin-mediated endocytosis in development and function of T cells. Nat.Commun. 2020;11(1):1963

Lyszkiewicz M, Zietara N, Frey L, Pannicke U, Stern M, Liu Y, Fan Y, Puchalka J, Hollizeck S, Somekh I, Rohlfs M, Yilmaz T, Ünal E, Karakukcu M, Patiroglu T, Kellerer C, Karasu E, Sykora KW, Lev A, Simon A, Somech R, Roesler J, Hoenig M, Keppler OT, Schwarz K, Klein C. Human FCHO1 deficiency reveals role for clathrin-mediated endocytosis in development and function of T cells. Nat.Commun. 2020;11(1):1031

Mai PL, Sand SR, Saha N, Oberti M, Dolafi T, DiGianni L, Root EJ, Kong X, Bremer RC, Santiago KM, Bojadzieva J, Barley D, Novokmet A, Ketchum KA, Nguyen N, Jacob S, Nichols KE, Kratz CP, Schiffman JD, Evans DG, Achatz MI, Strong LC, Garber JE, Ladwa SA, Malkin D, Weitzel JN. Li-Fraumeni Exploration Consortium Data Coordinating Center: Building an Interactive Web-Based Resource for Collaborative International Cancer Epidemiology Research for a Rare Condition. Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 2020;29(5):927-935

Mezzatesta C, Abduli L, Guinot A, Eckert C, Schewe D, Zaliova M, Vinti L, Marovca B, Tsai YC, Jenni S, Aguade-Gorgorio J, von Stackelberg A, Schrappe M, Locatelli F, Stanulla M, Cario G, Bourquin JP, Bornhauser BC. Repurposing anthelmintic agents to eradicate resistant leukemia. Blood Cancer.J. 2020;10(6):72

Mikuteit M, Steffens S, Grigull L, Kühnle L, Behrends M, Schmidt R, Mücke U. Rapid development of a digital module during the Covid-19 pandemic in undergraduate medical education of pediatrics by teachers and students. GMS J.Med.Educ. 2020;37(7):Doc66

Morland B, Kepak T, Dallorso S, Sevilla J, Murphy D, Luksch R, Yaniv I, Bader P, Rössler J, Bisogno G, Maecker-Kolhoff B, Lang P, Zwaan CM, Sumerauer D, Krivan G, Bernard J, Liu Q, Doyle E, Locatelli F. Plerixafor combined with standard regimens for hematopoietic stem cell mobilization in pediatric patients with solid tumors eligible for autologous transplants: two-arm phase I/II study (MOZAIC). Bone Marrow Transplant. 2020;55(9):1744-1753

Moschny N, Jahn K, Bajbouj M, Maier HB, Ballmaier M, Khan AQ, Pollak C, Bleich S, Frieling H, Neyazi A. DNA Methylation of the t-PA Gene Differs Between Various Immune Cell Subtypes Isolated From Depressed Patients Receiving Electroconvulsive Therapy. Front.Psychiatry. 2020;11:571

Moschny N, Jahn K, Maier HB, Khan AQ, Ballmaier M, Liepach K, Sack M, Skripuletz T, Bleich S, Frieling H, Neyazi A. Electroconvulsive therapy, changes in immune cell ratios, and their association with seizure quality and clinical outcome in depressed patients. Eur.Neuropsychopharmacol. 2020;36:18-28

Moser O, Zimmermann M, Meyer U, Klapper W, Oschlies I, Schrappe M, Attarbaschi A, Mann G, Niggli F, Spix C, Kontny U, Klingebiel T, Reiter A, Burkhardt B, Woessmann W. Second malignancies after treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Muenster study group. Haematologica 2020;

Pichler H, Lawitschka A, Glogova E, Willasch AM, von Luettichau I, Lehrnbecher T, Matthes-Martin S, Lang P, Bader P, Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehlert K, Albert MH, Kuhlen M, Meisel R, Guengoer T, Strahm B, Gruhn B, Schulz A, Woessmann W, Poetschger U, Peters C. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors is associated with higher infection rates in children with acute lymphoblastic leukemia-A prospective international multicenter trial on behalf of the BFM-SG and the EBMT-PDWP. Am.J.Hematol. 2019;94(8):880-890

Porto L, You SJ, Attarbaschi A, Cario G, Döring M, Moser O, Mücke U, Poyer F, Temme C, Voigt S, Groll AH, Lauten M, Hattingen E, Lehrnbecher T. Invasive Mold Infection of the Central Nervous System in Immunocompromised Children. J.Fungi (Basel) 2020;6(4):226

Rippinger N, Fischer C, Haun MW, Rhiem K, Grill S, Kiechle M, Cremer FW, Kast K, Nguyen HP, Ditsch N, Kratz CP, Vogel J, Speiser D, Hettmer S, Glimm H, Fröhling S, Jäger D, Seitz S, Hahne

A, Maatouk I, Sutter C, Schmutzler RK, Dikow N, Schott S. Cancer surveillance and distress among adult pathogenic TP53 germline variant carriers in Germany: A multicenter feasibility and acceptance survey. Cancer 2020;126(17):4032-4041

Schieck M, Lentes J, Thomay K, Hofmann W, Behrens YL, Hagedorn M, Ebersold J, Davenport CF, Fazio G, Möricke A, Buchmann S, Alten J, Cario G, Schrappe M, Bergmann AK, Stanulla M, Steinemann D, Schlegelberger B, Cazzaniga G, Göhring G. Implementation of RNA sequencing and array CGH in the diagnostic workflow of the AIEOP-BFM ALL 2017 trial on acute lymphoblastic leukemia. Ann.Hematol. 2020;99(4):809-818

Shai S, Perez-Becker R, Andres O, Bakhtiar S, Bauman U, von Bernuth H, Classen CF, Duckers G, El-Helou SM, Gangfuss A, Ghosh S, Grimbacher B, Hauck F, Hoenig M, Husain RA, Kindle G, Kipfmueller F, Klemann C, Kruger R, Lainka E, Lehmberg K, Lohrmann F, Morbach H, Naumann-Bartsch N, Oommen PT, Schulz A, Seidemann K, Speckmann C, Sykora KW, von Kries R, Niehues T. Incidence of SCID in Germany from 2014 to 2015 an ESPED* Survey on Behalf of the API*** Erhebungseinheit fur Seltene Padiatrische Erkrankungen in Deutschland (German Paediatric Surveillance Unit) ** Arbeitsgemeinschaft Padiatrische Immunologie. J.Clin.Immunol. 2020;40(5):708-717

Suwala AK, Stichel D, Schrimpf D, Kloor M, Wefers AK, Reinhardt A, Maas SLN, Kratz CP, Schweizer L, Hasselblatt M, Snuderl M, Abedalthagafi MSJ, Abdullaev Z, Monoranu CM, Bergmann M, Pekrun A, Freyschlag C, Aronica E, Kramm CM, Hinz F, Sievers P, Korshunov A, Kool M, Pfister SM, Sturm D, Jones DTW, Wick W, Unterberg A, Hartmann C, Dodgshun A, Tabori U, Wesseling P, Sahm F, von Deimling A, Reuss DE. Primary mismatch repair deficient IDH-mutant astrocytoma (PMMRDIA) is a distinct type with a poor prognosis. Acta Neuropathol. 2021;141(1):85-100

Theobald SJ, Kreer C, Khailaie S, Bonifacius A, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Mach M, Backovic M, Ballmaier M, Koenig J, Olbrich H, Schneider A, Volk V, Danisch S, Gieselmann L, Ercanoglu MS, Messerle M, Kaisenberg CV, Witte T, Klawonn F, Meyer-Hermann M, Klein F, Stripecke R. Repertoire characterization and validation of gB-specific human IgGs directly cloned from humanized mice vaccinated with dendritic cells and protected against HCMV. PLoS Pathog. 2020;16(7):e1008560

Uden T, Bertaina A, Abrahamsson J, Ansari M, Balduzzi A, Bourquin JP, Gerhardt C, Bierings M, Hasle H, Lankester A, Mischke K, Moore AS, Nivison-Smith I, Pieczonka A, Peters C, Sedlacek P, Reinhardt D, Stein J, Versluys B, Wachowiak J, Willems L, Zimmermann M, Locatelli F, Sauer MG. Outcome of children relapsing after first allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective I-BFM analysis of 333 children. Br.J.Haematol. 2020;189(4):745-750

Wolska-Kusnierz B, Pastorczak A, Fendler W, Wakulinska A, Dembowska-Baginska B, Heropolitanska-Pliszka E, Piatosa B, Pietrucha B, Kalwak K, Ussowicz M, Pieczonka A, Drabko K, Lejman M, Koltan S, Gozdzik J, Styczynski J, Fedorova A, Miakova N, Deripapa E, Kostyuchenko L, Krenova Z, Hlavackova E, Gennery AR, Sykora KW, Ghosh S, Albert MH, Balashov D, Eapen M, Svec P, Seidel MG, Kilic SS, Tomaszewska A, Wiesik-Szewczyk E, Kreins A, Greil J, Buechner J, Lund B, Gregorek H, Chrzanowska K, Mlynarski W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Positively Affects the Natural History of Cancer in Nijmegen Breakage Syndrome. Clin.Cancer Res. 2021;27(2):575-584

Woessmann W, Zimmermann M, Meinhardt A, Müller S, Hauch H, Knörr F, Oschlies I, Klapper W, Niggli F, Kabickova E, Attarbaschi A, Reiter A, Burkhardt B. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. Blood 2020;135(14):1124-1132

Würthwein G, Lanvers-Kaminsky C, Gerss J, Möricke A, Zimmermann M, Stary J, Smisek P, Attarbaschi A, Nath C, Zucchetti M, Rizzari C, Schrappe M, Boos J. Therapeutic Drug Monitoring of Asparaginase: Intra-individual Variability and Predictivity in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With PEG-Asparaginase in the AIEOP-BFM Acute Lymphoblastic Leukemia 2009 Study. Ther.Drug Monit. 2020;42(3):435-444

Wustrau K, Greil J, Sykora KW, Albert MH, Burkhardt B, Lang P, Meisel R, Wossmann W, Beier R, Schulz A, Bader P, Chada M, Kühl JS, Schlegel PG, Speckmann C, Gruhn B, Seidel M, Wawer A, Ozga AK, Janka G, Ehl S, Müller I, Lehmberg K. Risk factors for mixed chimerism in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis after reduced toxicity conditioning. Pediatr.Blood Cancer. 2020;67(9):e28523

Übersichtsarbeiten

Salchow J, Mann J, Koch B, von Grundherr J, Jensen W, Elmers S, Straub LA, Vettorazzi E, Escherich G, Rutkowski S, Dwinger S, Bergelt C, Sokalska-Duhme M, Bielack S, Calaminus G, Baust K, Classen CF, Rössig C, Faber J, Faller H, Hilgendorf I, Gebauer J, Langer T, Metzler M, Schuster S, Niemeyer C, Puzik A, Reinhardt D, Dirksen U, Sander A, Köhler M, Habermann JK, Bokemeyer C, Stein A. Comprehensive assessments and related interventions to enhance the long-term outcomes of child, adolescent and young adult cancer survivors - presentation of the CARE for CAYA-Program study protocol and associated literature review. BMC Cancer 2020;20(1):16

Promotionen

Flasinski M (Dr. med.): Niedrigdosierte Behandlung mit Cytarabin zur Verhinderung der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down-Syndrom TMD Prevention 2007-Studie.

Schneider D (Dr. rer. nat. M.Sc. Human Biology): Deciphering the oncogenic network of PRC2 loss guided leukemogenesis.

Schweitzer J (Dr. med.): Charakterisierung der akuten megakaryoblastären Leukämie im Kindesalter.

Sieg AL (Dr. med.): Entwicklung eines fragebogenbasierten Werkzeugs zur computergestützten Diagnostik ausgewählter, seltener Stoffwechselerkrankungen mittels Data Mining Verfahren.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kratz, Christian Peter (Prof. Dr.): ADDRess; AG genetische Krebsprädisposition, Deutschland, Leitung; Deutsche Kinderkrebsstiftung, Deutschland, Mitglied; Fanconi Anämie Register, Deutschland, Leitung; Gerdes-Sitftung, Deutschland, Stellvertretende/r Vorsitzende/r; Host Genome Working Group, Deutschland, Leitung; Klinische Pädiatrie, Thieme Verlag, Deutschland, Editor in Chief; Krebsprädispositions-Register, Deutschland, Leitung; Medical Advisory Board, Li Fraumeni Syndrome Association, Deutschland, Mitglied; Zentrum für seltene Erkrankungen, Deutschland, Leitung

Sauer, Martin (Prof. Dr.): American Association of Hematology, Deutschland, Mitglied; American Society of Blood and Marrow Transplantation, Deutschland, Mitglied; American Society of Clinical Oncology, Deutschland, Mitglied; European Society for Blood and Marrow Transplantation, Deutschland, Mitglied; German Society of Pediatric Oncology/Hematology (GPOH), Deutschland, Mitglied; German Society of Pediatrics, Deutschland, Mitglied

Stanulla, Martin (Prof. Dr.): AIEOP-BFM ALL Study Group, Deutschland, Mitglied; ALL-BFM-Studiengruppe, Deutschland, Forschungskoordinator; Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutschland, Mitglied; Genetic Variation Committees der International BFM Stydy Group, Deutschland, Co-Editor; interdisziplinäre Gesellschaft für Umweltmedizin e.V., Deutschland, Beirat; Kind-Philipp-Tagung für Pädiatrisch onkologie Forschung, Deutschland; klinische Studiekommission ALL-BFM-Studiengruppe, Deutschland, Mitglied; klinische Studienkommission NHL-BFM-Studiengruppe, Deutschland, Mitglied; Kuratorium der Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebsstiftung, Deutschland, Beirat

Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Philipp Beerbaum

Tel.: 0511-532 6750 • E-Mail: Beerbaum.Philipp@mh-hannover.de • www.kinderkardiologie.mh-hannover.de

Keywords: Arterial hypertension, aortic pulse wave velocity, magnetic resonance imaging, echocardiography, computer-fluid-dynamics modelling, aortic stiffness, pulmonary arterial hypertension, vascular biology, sepsis, inflammation, congenital heart defects, congenital cardiovascular surgery, cardiac output, cardiac shunt, gender, developmental biology, right ventricular outflow tract, filtration, infusion, developmental biology, embryology, extra-corporal membrane oxygenation, competence network congenital heart disease

Forschungsprofil

Die Abteilung ist wissenschaftlich in mehreren Feldern aktiv, mit folgenden Hauptthemen:

KARDIOLOGIE

- Biologie der pulmonalarteriellen Hypertension in Grundlagenforschung und translationaler klinisch-pädiatrischer Forschung (AG Hansmann)
- Biologie der embryonalen Herz-Lungen-Entwicklung in Grundlagenforschung (AG Alexander von Gise)
- Kardiovaskuläre Bildgebung (inklusive Computer Fluid Dynamics Modelling) bei strukturellen Herzerkrankungen und angeborenen Herzfehlern (AG Beerbaum, Kooperation Dr. Horke [HTTG] unD Dr. Israel Valverde, King's College London, UK)
- Aortale Stiffness bei arteriellem Hypertonus (AG Beerbaum, Kooperationen Prof. Rod Hose, University Sheffield, UK; Prof. Phil Chowienczyk, Pharmacology,sowie Prof. Tobias Schaeffter, Imaging Sciences u. Biomedical Engineering, King's College London)
- Linksventrikuläre Kinetik mittels spatio-temporaler Tensor Dekomposition eines polyaffinen Bewegungsmodells zur populationsspezifischen Analyse der LV-Dynamik (Kooperation Kristin McLeod, Xavier Pennec und Maxime Sermesant, INRIA-Sophia Antipolis, France)
- Klinische genderspezifische Outcomeforschung im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (AG Prof. Beerbaum /PD Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und Prof. Dr. Sarikouch [HTTG])
- Outcomestudien bei tissue-engineerten aortalen und pulmonalen Homografts bei angeborenen Herzfehlern (AG PD med. Böthig, Dr. Bahar Söylen; Kooperationen mit Prof. Beerbaum sowie Dr. Horke und Prof Dr. Sarikouch [HTTG])
- Indikationsstellung zur und Verlaufuntersuchungen nach kardiochirurgischer Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (AG PD med. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und Prof Dr. Sarikouch [HTTG])

» Indikationsstellung zur und Verlaufuntersuchungen nach kardiochirurgischer Rekonstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (AG Bahar Söylen/PD Dr. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und Prof Dr. Sarikouch [HTTG])

» Qualitätssicherung in kongenitaler Herzchirurgie und Kinderintensivmedizin: Erfassungsmetrik, Analysestrategien, Methodenentwicklung (AG PD Böthig, Kooperation Dr. Horke [HTTG])

PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN

» Entwicklung eines Echtzeit-Risiko-Scores basierend auf einem elektronischem PDM-System für pädiatrische Intensivpatienten (AG Jack; Kooperationen Prof. Beerbaum und Dr. Sasse, Dr. Antje Wulff, Prof. Marschollek [MHH und TU Braunschweig]

» Rolle der intraabdominellen Hypertension und es intraabdominellen Kompartmentsysndroms in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG PD Dr. Seidemann, Kaussen, Kooperation Dr. Horke [HTTG], Prof. Beerbaum)

» Entwicklung neuer Methoden des nicht-invasiven Monitorings von Herzzeitvolumina und Shunts in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Böhne, Kooperation mit Dr. Horke [HTTG])

» Wach-ECMO bei pädiatrischen Herz-/Lungenversagen (AG Schmidt und Köditz, Kooperationen Dr. Horke[HTTG], Dr. Optenhöfel [HTTG], Dr. Schwerk [PAP]

» Entwicklung neuer Methoden der extrakorporalen Membranoxigenierung bei Neugeborenen (AG Harald Köditz und PD Dr. Martin Böhne, Kooperation mit Dr. Horke [HTTG und Dr. Optenhöfel [HTTG])

» Erworbenes vWJS bei pädiatrischen Patienten an extrakorporalen Unterstützungsverfahren und angeborenen Herzfehlern (AG Dr. Jack, Kooperation Frau Dr. Wieland [PAO] und Dr. Ingvild Bürschmann [Herzzentrum NRW Bad Oeynhausen; Abteilung Hämatologie])

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Cardiopulmonary Lecture Series

» Projektleitung: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.); Förderung: Actelion Pharmaceuticals GMBH

Charakterisierung des HIPPO/YAP1 Signalwegs als Regulator

» Projektleitung: Gise, Alexander (Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.

Ein Lernendes und Interoperables, Smartes Expertensystem für die pädiatrische Intensivmedizin

» Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.); Förderung: Bundesverwaltungsamt DE-50728 Köln

Einfluss des Patient Blood Managements bei Kinder-Herz-Operationen auf die postoperative Nierenfunktion.

» Projektleitung: Böhne, Martin (PD Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Ex vivo Zelltherapie mittels hiPSC-abgeleiteter Endothelzellen im SuNx-Rattenmodell und Etablierung eines organspezifischen BMPR2-Knockout-Tiermodells in Ratte und Schwein

» Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

HZV Messung Forschungsförderung
» Projektleitung: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.

Klinikpartnerschaften - Partner stärken Gesundheit
» Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Krisenbegleiter im klinischen Einsatz
» Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.); Förderung: Kleine Herzen Hannover e.V.

Kriseninterventionshelfer SBK-kleine Herzen
» Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.); Förderung: Kleine Herzen Hannover e.V.

K10 SO PAK-Leiterzone (Bereich Prof. Beerbaum)
» Projektleitung: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.); Förderung: Kinderherz Hannover e.V.

Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from1 month to < 18 years of age with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction.
» Projektleitung: Böhne, Martin (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Multicenter, Open-label Study to Investigate the Effectiveness and Safety of AOP Landiolol in Controlling Supraventricular Tachycardia in Pediatric Patients (LANDI-PED)
» Projektleitung: Böhne, Martin (PD Dr.)

PPAR-gamma-Regulation bei Pulmonalvaskulären Erkrankungen - Vorteilhafte Wirkung auf pulmonalarterielle glatte Muskelzellen
» Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Supervision Station 67
» Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.); Förderung: Kleine Herzen Hannover e.V.

Prospective observational study on the identification of marginal intra-abdominal pressures and abdominal perfusion pressures in children and adolescents by using somatic near-infra-red-spectroscopy (iNVOS)
» Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Förderung: Covidien AG

Kinderintensivstation 67
» Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

TPHiPAH - Tryptophanhydrolase-Inhibitoren als neue Therapeutika für pulmonale arterielle Hypertonie, Studienteil Hannover
» Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Up-date Pädiatrie
» Projektleitung: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Vital GmbH

Website PAK PAI Kleine Herzen Hannover
» Projektleitung: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.); Förderung: Kleine Herzen Hannover e.V.

Originalpublikationen

Buddhe S, Jani V, Sarikouch S, Gaur L, Schuster A, Beerbaum P, Lewin M, Kutty S. Differences in right ventricular-pulmonary vascular coupling and clinical indices between repaired standard tetralogy of Fallot and repaired tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. Diagn.Interv.Imaging 2021;102(2):85-91

Bunck AC, Baessler B, Ritter C, Kroger JR, Persigehl T, Pinto Santos D, Steinmetz M, Niehaus A, Bamberg F, Beer M, Ley S, Tiemann K, Beerbaum P, Maintz D, Lotz J. Strukturierte Befundung in der Schnittbilddiagnostik des Herzens: Befundvorlagen für die MRT bei Kardiomyopathien (Myokarditis, dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und Siderose). Röfo 2020;192(1):e1

Ceresoli M, Salvetti F, Kluger Y, Braga M, Vigano J, Fugazzola P, Sartelli M, Ansaloni L, Catena F, Coccolini F, IROA study group. Open Abdomen in Obese Patients: Pay Attention! New Evidences from IROA, the International Register of Open Abdomen. World J.Surg. 2020;44(1):53-62

Chouvarine P, Giera M, Kastenmüller G, Artati A, Adamski J, Bertram H, Hansmann G. Trans-right ventricle and transpulmonary metabolite gradients in human pulmonary arterial hypertension. Heart 2020;106(17):1332-1341

Coccolini F, Gubbiotti F, Ceresoli M, Tartaglia D, Fugazzola P, Ansaloni L, Sartelli M, Kluger Y, Kirkpatrick A, Amico F, Catena F, Chiarugi M, IROA study group. Open Abdomen and Fluid Instillation in the Septic Abdomen: Results from the IROA Study. World J.Surg. 2020;44(12):4032-4040

Diller GP, Orwat S, Vahle J, Bauer UMM, Urban A, Sarikouch S, Berger F, Beerbaum P, Baumgartner H, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Prediction of prognosis in patients with tetralogy of Fallot based on deep learning imaging analysis. Heart 2020;106(13):1007-1014

Diller GP, Vahle J, Radke R, Vidal MLB, Fischer AJ, Bauer UMM, Sarikouch S, Berger F, Beerbaum P, Baumgartner H, Orwat S, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Utility of deep learning networks for the generation of artificial cardiac magnetic resonance images in congenital heart disease. BMC Med.Imaging 2020;20(1):113

Dopfer C, Wetzke M, Zychlinsky Scharff A, Mueller F, Dressler F, Baumann U, Sasse M, Hansen G, Jablonka A, Happle C. COVID-19 related reduction in pediatric emergency healthcare utilization - a concerning trend. BMC Pediatr. 2020;20(1):427

Ferraz Cavalcanti PE, Sa MPBO, Lins RFA, Cavalcanti CV, Lima RC, Cvitkovic T, Bobylev D, Boethig D, Beerbaum P, Sarikouch S, Haverich A, Horke A. Three-step preoperative sequential planning for pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of Fallot using computed tomography. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2020;59(2):333-340

Ganapathi M, Argyriou L, Martinez-Azorin F, Morlot S, Yigit G, Lee TM, Auber B, von Gise A, Petrey DS, Thiele H, Cyganek L, Sabater-Molina M, Ahimaz P, Cabezas-Herrera J, Sorli-Garcia M, Zibat A, Siegelin MD, Burfeind P, Buchovecky CM, Hasenfuss G, Honig B, Li Y, Iglesias AD, Wollnik B. Bi-allelic missense disease-causing variants in RPL3L associate neonatal dilated cardiomyopathy with muscle-specific ribosome biogenesis. Hum.Genet. 2020;139(11):1443-1454

Hansmann G, Meinel K, Bukova M, Chouvarine P, Wahlander H, Koestenberger M, European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Selexipag for the treatment of children with pulmonary arterial hypertension: First multicenter experience in drug safety and efficacy. J.Heart Lung Transplant. 2020;39(7):695-706

Horke A, Bobylev D, Avsar M, Meyns B, Rega F, Hazekamp M, Huebler M, Schmiady M, Tzanavaros I, Cesnjevar R, Ciubotaru A, Laufer G, Zimpfer D, Jashari R, Boethig D, Cebotari S, Beerbaum P, Tudorache I, Haverich A, Sarikouch S. Paediatric aortic valve replacement using decellularized allografts. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2020;58(4):817-824

Kaemmerer H, Gorenflo M, Huscher D, Pittrow D, Apitz C, Baumgartner H, Berger F, Bruch L, Brunnemer E, Budts W, Claussen M, Coghlan G, Dahnert I, D'Alto M, Delcroix M, Distler O, Dittrich S, Dumitrescu D, Ewert R, Faehling M, Germund I, Ghofrani HA, Grohe C, Grosse-kreymborg K, Halank M, Hansmann G, Harzheim D, Nemes A, Havasi K, Held M, Hoeper MM, Hofbeck M, Hohenfrost-Schmidt W, Jurevicie-ne E, Gumbiene L, Kabitz HJ, Klose H, Kohler T, Konstantinides S, Koestenberger M, Kozlik-Feldmann R, Kramer HH, Kropf-Sanchen C, Lammers A, Lange T, Meyn P, Miera O, Milger-Kneidinger K, Neidenbach R, Neurohr C, Opitz C,

Perings C, Remppis BA, Riemekasten G, Scelsi L, Scholtz W, Simkova I, Skowasch D, Skride A, Stahler G, Stiller B, Tsangaris I, Vizza CD, Vonk Noordegraaf A, Wilkens H, Wirtz H, Diller GP, Grunig E, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease: Real-World Data from the International COMPERA-CHD Registry. J.Clin.Med. 2020;9(5):E1456 [pii]

Köhler D, Granja T, Volz J, Koeppen M, Langer HF, Hansmann G, Legchenko E, Geisler T, Bakchoul T, Eggstein C, Häberle HA, Nieswandt B, Rosenberger P. Red blood cell-derived semaphorin 7A promotes thrombo-inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury through platelet GPIb. Nat.Commun. 2020;11(1):1315

Koestenberger M, Avian A, Cantinotti M, Meinel K, Hansmann G. A novel echocardiographic approach indicates disease severity in pediatric pulmonary hypertension. Pediatr.Int. 2020;62(5):637-639

Koestenberger M, Avian A, Chouvarine P, Gamillscheg A, Cvirn G, Schweintzger S, Kurath-Koller S, Cantinotti M, Hohmann D, Hansmann G. Right ventricular end-systolic remodeling index in the assessment of pediatric pulmonary arterial hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pediatr.Res. 2020;88(2):285-292

Memaran N, Schwalba M, Borchert-Mörlins B, von der Born J, Markefke S, Bauer E, von Wick A, Epping J, von Maltzahn N, Heyn-Schmidt I, Grams L, Homeyer D, Kerling A, Stiesch M, Tegtbur U, Haverich A, Melk A. Gesundheit und Fitness von deutschen Schulkindern. Monatsschr Kinderh 2020;168(7):597-607

Nöhre M, Paslakis G, Albayrak O, Bauer-Hohmann M, Brederecke J, Eser-Valeri D, Tudorache I, de Zwaan M. Factor Analyses and Validity of the Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) in a Large Sample of Lung Transplant Candidates. Front.Psychiatry. 2020;11:373

Pohlmann D, Barth A, Macedo S, Pleyer U, Winterhalter S, Albayrak O. The impact of impending / onset of vision loss on depression, anxiety, and vision-related quality of life in Birdshot-Retinochoroiditis and Serpiginous Choroiditis. PLoS One 2020;15(10):e0239210

Rausei S, Pappalardo V, Ceresoli M, Catena F, Sartelli M, Chiarugi M, Kluger Y, Kirkpatrick A, Ansaloni L, Coccolini F, IROA study Group. Open abdomen management for severe peritonitis in elderly. Results from the prospective International Register of Open Abdomen (IROA): Cohort study. Int.J.Surg. 2020;82:240-244

Sallmon H, Metze B, Koehne P, Opgen-Rhein B, Weiss K, Will JC, Franke CV, Hansmann G, Koestenberger M, Bührer C, Berger F, Weber SC, Cremer M. Mature and immature platelets during the first week after birth and incidence of patent ductus arteriosus. Cardiol.Young 2020;30(6):769-773

Schweintzger S, Koestenberger M, Schlagenhauf A, Grangl G, Burmas A, Kurath-Koller S, Pocivalnik M, Sallmon H, Baumgartner D, Hansmann G, Gamillscheg A. Safety and efficacy of the endothelin receptor antagonist macitentan in pediatric pulmonary hypertension. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1675-1685

Uden T, Bertaina A, Abrahamsson J, Ansari M, Balduzzi A, Bourquin JP, Gerhardt C, Bierings M, Hasle H, Lankester A, Mischke K, Moore AS, Nivison-Smith I, Pieczonka A, Peters C, Sedlacek P, Reinhardt D, Stein J, Versluys B, Wachowiak J, Willems L, Zimmermann M, Locatelli F, Sauer MG. Outcome of children relapsing after first allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective I-BFM analysis of 333 children. Br.J.Haematol. 2020;189(4):745-750

Wehner JE, Boehne M, David S, Brand K, Tiede A, Bikker R. Activated Clotting Time (ACT) for Monitoring of Low-Dose Heparin: Performance Characteristics in Healthy Adults and Critically Ill Patients. Clin.Appl.Thromb.Hemost. 2020;26:

Wulff A, Mast M, Hassler M, Montag S, Marschollek M, Jack T. Designing an open-EHR-Based Pipeline for Extracting and Standardizing Unstructured Clinical Data Using Natural Language Processing. Methods Inf.Med. 2020;59(S 02):e64-e78

Übersichtsarbeiten

Agrawal V, Lahm T, Hansmann G, Hemnes AR. Molecular mechanisms of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension: focus on the coronary vasculature, sex hormones, and glucose/lipid metabolism. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1522-1540

Andersen A, van der Feen DE, Andersen S, Schultz JG, Hansmann G, Bogaard HJ. Animal models of right heart failure. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1561-1579

Bernardo RJ, Haddad F, Couture EJ, Hansmann G, de Jesus Perez VA, Denault AY, de Man FS, Amsallem M. Mechanics of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1580-1603

Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. Pediatrics 2020;146(5):

Hansmann G, Bezzerides V. Paediatric/congenital cardiology physician scientists-An endangered species. Eur.J.Clin.Invest. 2020;50(10):e13367

Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M, European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Pediatr.Res. 2021;89(3):446-455

Hasan B, Hansmann G, Budts W, Heath A, Hoodbhoy Z, Jing ZC, Koestenberger M, Meinel K, Mocumbi AO, Radchenko GD, Sallmon H, Sliwa K, Kumar RK, European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN) ebACPPaP. Challenges and Special Aspects of Pulmonary Hypertension in Middle- to Low-Income Regions: JACC State-of-the-Art Review. J.Am.Coll.Cardiol. 2020;75(19):2463-2477

Inampudi C, Tedford RJ, Hemnes AR, Hansmann G, Bogaard HJ, Koestenberger M, Lang IM, Brittain EL. Treatment of right ventricular dysfunction and heart failure in pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1659-1674

Klinke A, Schubert T, Müller M, Legchenko E, Zelt JGE, Shimauchi T, Napp LC, Rothman AMK, Bonnet S, Stewart DJ, Hansmann G, Rudolph V. Emerging therapies for right ventricular dysfunction and failure. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1735-1767

Kökeny G, Calvier L, Legchenko E, Chouvarine P, Mozes MM, Hansmann G. PPARgamma is a gatekeeper for extracellular matrix and vascular cell homeostasis: beneficial role in pulmonary hypertension and renal/cardiac/pulmonary fibrosis. Curr.Opin.Nephrol.Hypertens. 2020;29(2):171-179

Koestenberger M, Bogaard HJ, Hansmann G. Getting to the bottom of right heart failure. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1517-1521

Meinel K, Koestenberger M, Sallmon H, Hansmann G, Pieles GE. Echocardiography for the Assessment of Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease in the Young. Diagnostics (Basel) 2020;11(1):

Santens B, Van De Bruaene A, De Meester P, D'Alto M, Reddy S, Bernstein D, Koestenberger M, Hansmann G, Budts W. Diagnosis and treatment of right ventricular dysfunction in congenital heart disease. Cardiovasc.Diagn.Ther. 2020;10(5):1625-1645

Toshner M, Spiekerkoetter E, Bogaard H, Hansmann G, Nikkho S, Prins KW. Repurposing of medications for pulmonary arterial hypertension. Pulm.Circ. 2020;10(4):

Buchbeiträge, Monografien

Kaussen T. Compartment Syndromes in Children and Adolescents. In: Coccolini Federico;Malbrain,Manu L. N. G.;Kirkpatrick,Andrew W.[Hrsg.]: Compartment Syndrome. Cham: Springer International Publishing , 2021. S. 175-190

Promotionen

Lamping FB (Dr. med.): Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children : a data-driven approach using machine-learning algorithms.

Paetzel V (Dr. med.): Herzzeitvolumen, statische Volumenparameter und Flüssigkeitsbilanz - neue Aspekte der Hämodynamik bei Kindern nach kardiochirurgischer Operation.

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen

Direktor: Prof. Dr. Dieter Haffner
Tel.: 0511-532 3213 • E-Mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A multi-center interventional study to assess pharmacokinetics, practicability, efficacy and tolerability of prolonged release Tacrolimus after Pediatric Kidney Transplantation (PRO-TAC)
» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Chiesi GmbH

A Multicenter, Randomized, Open-Label, Single- and Multiple-Dose, Dose Finding Study to Assess the Effects of Obeticholic Acid in Pediatric Subjects with Biliary Atresia OCA - 747-206
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Intercept Pharmaceuticals, Inc.

A Prospective, Observational Registry of Patients with Fabry Disease
» Projektleitung: Das, Anibh (Prof. Dr.); Förderung: Amicus Therapeutics GmbH

A Randomoized, Double-Blind, Placebo_Controlled Study Followed by an Open label Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents with Heterozygous Familial
» Projektleitung: Das, Anibh (Prof. Dr.); Förderung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Liver Gene Therapy for Crigler-Najjar Syndrome' — 'CureCN'
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Genethon

Adoptive cell therapy
» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Albireo-GGA Studie
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.)

An Observational, Non-Interventional, Multi-Center, Multi-National study of Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS Registry)
» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Angststörungen bei Kindern und Jugendlichen vor medizinischen Blutentnahmen
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Kroschke Kinderstiftung

Anwendungsbeobachtung (Registerstudie) zur Beurteilung der Anwendung und der Sicherheit von Cinacalcet bei pädiatrischen Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus
» Projektleitung: Drube, Jens (Dr.)

Assessment of bone health in XLH by use of novel bone biomarkers
» Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.)

ATAKT Studie Adherence under prolonged release Tacrolimus After Kidney Transplantation

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Chiesi GmbH

Beschreibung von geschlechts- und altersabhängiger arterieller Hypertonie bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen und deren Bedeutung für die Progression einer Transplantatinsuffizienz

» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.)

Cardiovascular risk profile in children and young adults after renal transplantation

» Projektleitung: Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (Prof. Dr.); Förderung: ROTRF - Roche Organ Transplant Research Foundation

Characterization of Pediatric Renal Transplant Recipients with Progression of Arteriosclerosis Using Single-Cell Analysis

» Projektleitung: Memaran Dadgar, Nima (Dr.)

Erfassung der Versorgungsstruktur und -qualität von Patienten mit Cystinose in Deutschland

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Chiesi GmbH

Effects of AMG 416 in high phosphate diet-induced cardiac hypertrophy in mice.

» Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Amgen Limited Cambridge Science Park

Eine offene Erweiterungsstudie zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von A4250 bei Kindern mit progressiv er familiärer intrahepatischer Cholestase Typ 1 und 2 (PEDFIC 2)

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: ICON Clinical Research Limited

Einflussfaktoren auf das kardiovaskuläre Risikoprofil gesunder Schulkinder

» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.)

Ernährungspsysiologische Untersuchungen bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen

» Projektleitung: Das, Anibh (Prof. Dr.); Förderung: Vitaflo Deutschland GmbH

Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Etablierung eines Urin-Proteom-Musters für Kinder mit De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom

» Projektleitung: Drube, Jens (Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Ketogene Diät bei Epilepsien

» Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr.)

Geschlecht-Macht-Wissen in der Transplantation- Vom Mytos zur biomedizinischen Realität

» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Gewährung einer Beistellung im Rahmen der Saizen online - Anwendungsbeobachtung
» Projektleitung: Franke, Doris (PD Dr.); Förderung: Merck Serono GmbH

Gewinnung von prim.Hepatozyten
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.)

Growth and comorbidity in children with X-linked hypophosphatemic rickets: a prospective multicenter observational cohort study and patient registry.
» Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Kyowa Kirin GmbH

HIChol - Translationales Netzwerk zu hereditären intrahepatischen Cholestasen - TP1: Next Generation Sequencing (NGS) Plattform
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Impact of active vitamin D on left ventricular hypertrophy and FGF23/klotho system in renal failure
» Projektleitung: Leifheit-Nestler, Maren (PD Dr.); Förderung: ESPN e.V. - European Society for Paediatric Nephrology

Informationsabend 'PKU und verwandte Stoffwechselstörungen'- für Eltern und Betroffene
» Projektleitung: Das, Anibh (Prof. Dr.); Förderung: Nutricia GmbH

Klinische Registerstudie über Mukopolysaccharidose IV Typ A (MPS-IVA) - Morquio-Syndrom Typ A MARS
» Projektleitung: Das, Anibh (Prof. Dr.); Förderung: ICON plc - Clinical Research Organisation (CRO) for Drug Development

M. Fabry: Energy Metabolism, Membrane Composition, Lipid Rfats and Protein Trafficking in Human Podocytes
» Projektleitung: Das, Anibh (Prof. Dr.)

Maximizing Kidney Regeneration by Reparative Cellular Senescence Reprogramming
» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.)

Monitoring of senescence and IF/TA in renal allografts by transcrit analysis of urinary exosomes
» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma GmbH

Natural history of Alagille Syndrome
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.)

Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases (NEOCYST), TP 28: Ziliopathie-Mutation, TP3: Urin-Proteommuster, TP5: Biomaterialbank
» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

NEPHRO-DIGITAL. Das nephrologische eHealth-System der Region Hannover zur Digitalisierung der Versorgung, Etablierung von Entscheidungsunterstützungssystemen und Analyse der Versorgungsqualität.
» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Nicht-invasive Früherkennung von Gefäßschäden bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung vor und nach Transplantation.

» Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Robert Pfleger-Stiftung

NierenTx 360° - Bessere Versorgung, besseres Überleben, bessere Wirtschaftlichkeit nach Nierentransplantation

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Offene, einarmige Titrationsstudie der Phase 3 mit Mehrfachdosen zur Beurteilung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Etelcalcetid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von > 2 bis < 18 Jahren mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und chronischer Nierenerkrankung unter Hämodialyse-Erhaltungstherapie

» Projektleitung: Drube, Jens (Dr.)

Ongoing surveillance of the patients treated with OrphacolÂ®: OrphacolÂ® Patient Surveillance Database

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Laboratoires CTRS

A phase 3b, Two-Part, Multicenter, One Year Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial of the Safety, Pharmacokinetics, Tolerability, and Efficacyof Tolvaptan followed by a Two Year Open-label Extension in Children and Adolescent Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: INC Research UK Limited

PEG-TEDI-Studie

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.)

PFIC Auswertung

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Shire International GmbH

Placebo-controlled study of Maralixibat

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.)

Predicting responsiveness to steroid therapy in nephrotic syndrome (PRESTINs)

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Werner Jackstädt-Stiftung

Quality of life in children with XLH Observational prospective cohort study on Quality of life QoL (QoL) in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH)

» Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.)

Rebirth active, telomere lenth and telomerase activity

» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.); Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Registrierung patientenbezogener Dateineingabe und Datenaktualisierung mit Int. Dialyseregister über das Internet

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Heidelberg

Risk-stratified randomized controlle trial in paediatric Crohn´s Disease: Methotrxate versus azathioprine or adlimumab for main- taining remission in Patients at low or at high rist for aggressive disease course, repectively- a treatment strategy

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: PIBD Net -Paediatric Inflammatory Bowel Diseases Network for Safety, Efficacy, Treatment and Quality Improvement of Care

Seltene Erkrankungen - neue diagnostische und therapeutische Strategien

» Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Alexion Pharma Germany GmbH

Senolyse bei Nierenerkrankung: Therapeutisches Potential und Risiken

» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.)

SMArtCARE: Longitudinale Datensammlung von Patienten mit Spinaler Muskelatrophie

» Projektleitung: Illsinger, Sabine (PD Dr.)

SoBi - Registerstudie OPAL A non-interventional (PASS) to evaluate long-term safety of Orfadin treatment in patients in standard clinical care

» Projektleitung: Das, Anibh (Prof. Dr.); Förderung: Swedish Orphan Biovitrum AB

Structured counselling and selfmanagement education for patients and their families after liver transplantation in childhood

» Projektleitung: Ohlendorf, Johanna (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

TRAC19 – TRansmissions-Analytik Covid 19

» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.)

Transition von Adoleszenten nach Nierentransplantation in die Erwachsenenbetreuung - Analyse der Versorgungssituation und prospektive multizentrische Untersuchung eines neuen Transitionsmodells unter Einsatz von Fallmanagement und zeitgemäßer Telemedizin über Smartphones (TRANSNephro)

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: KFH - Stiftung Präventivmedizin

Unterstützung Kindernephrologie

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Update Pädiatrie

» Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Wachstumshormontherapie und Körperproportionen

» Projektleitung: Franke, Doris (PD Dr.); Förderung: Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Wilson desise in children- 001: Single Site Retrospective Longitudinal, Natural History Cohort Study with fucus in the Neuro-psychiatric co-morbidites and the Management of Pediatric Subjects with Wilson Disease treated at Hannover Medical School

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.)

Wirksamkeit der Kombinationstherapie von MK-5172 mit Elbasvir und Grazoprevir bei pädiatrischen Patienten

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Wissenschaft. Niedersachsen. Weltoffen

» Projektleitung: Das, Anibh (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, Staude H, Verboom M, Schröder C, Sabau R, Grosshennig A, Pape L. Steering Transplant Immunosuppression by Measuring Virus-Specific T Cell Levels: The Randomized, Controlled IVIST Trial. J.Am.Soc.Nephrol. 2021;32(2):502-516

Ahlenstiel-Grunow T, Pape L. Virus-specific T cells in pediatric renal transplantation. Pediatr.Nephrol. 2021;36(4):789-796

Ahlenstiel-Grunow T, Sester M, Sester U, Hirsch HH, Pape L. BK Polyomavirus-specific T Cells as a Diagnostic and Prognostic Marker for BK Polyomavirus Infections After Pediatric Kidney Transplantation. Transplantation 2020;104(11):2393-2402

Balzer MS, Rong S, Nordlohne J, Zemtsovski JD, Schmidt S, Stapel B, Bartosova M, von Vietinghoff S, Haller H, Schmitt CP, Shushakova N. SGLT2 Inhibition by Intraperitoneal Dapagliflozin Mitigates Peritoneal Fibrosis and Ultrafiltration Failure in a Mouse Model of Chronic Peritoneal Exposure to High-Glucose Dialysate. Biomolecules 2020;10(11):1573

Bärhold F, Meyer U, Neugebauer AK, Thimm EM, Lier D, Rosenbaum-Fabian S, Och U, Fekete A, Möslinger D, Rohde C, Beblo S, Hochuli M, Bogovic N, Korpel V, Dahl SV, Mayorandan S, Fischer A, Freisinger P, Dokoupil K, Heddrich-Ellerbrok M, Jorg-Streller M, van Teeffelen-Heithoff A, Lahl J, Das AM. Hepatorenal Tyrosinaemia: Impact of a Simplified Diet on Metabolic Control and Clinical Outcome. Nutrients 2020;13(1):

Becker J, Ravens E, Pape L, Ernst G. Somatic outcomes of young people with chronic diseases participating in transition programs: a systematic review. Journal of Transition Medicine 2020;2(1):20200003

Beetz O, Weigle CA, Nogly R, Klempnauer J, Pape L, Richter N, Vondran FWR. Surgical complications in pediatric kidney transplantation-Incidence, risk factors, and effects on graft survival: A retrospective single-center study. Pediatr.Transplant. 2021;25(2):e13871

Beige J, Drube J, von der Leyen H, Pape L, Rupprecht H. Früherkennung mittels Urinproteomanalyse : Ein neues Konzept im Patientenmanagement der diabetischen Nephropathie. Internist (Berl) 2020;61(10):1094-1105

Berenguer M, Di Maira T, Baumann U, Mirza DF, Heneghan MA, Klempnauer JL, Bennet W, Ericzon BG, Line PD, Lodge PA, Zieniewicz K, Watson CJE, Metselaar HJ, Adam R, Karam V, Aguilera V, all the other contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Characteristics, trends and Outcomes of Liver Transplantation for Primary sclerosing cholangitis in female vs male patients: An analysis from the European Liver Transplant Registry. Transplantation 2020;

Boeckhaus J, Hoefele J, Riedhammer KM, Tönshoff B, Ehren R, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, Lange-Sperandio B, Kettwig M, Hoyer P, Staude H, Konrad M, John U, Gellermann J, Hoppe B, Galiano M, Gessner M, Pohl M, Bergmann C, Friede T, Gross O, GPN Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. Precise variant interpretation, phenotype ascertainment, and genotype-phenotype correlation of children in the EARLY PRO-TECT Alport trial. Clin.Genet. 2021;99(1):143-156

Böske AK, Sander A, Sykora KW, Baumann U, Pfister ED. Hepatitis-assoziierte aplastische Anämie im Kindesalter. Klin.Padiatr. 2020;232(3):151-158

Brogden G, Shammas H, Walters F, Maalouf K, Das AM, Naim HY, Rizk S. Different Trafficking Phenotypes of Niemann-Pick C1 Gene Mutations Correlate with Various Alterations in Lipid Storage, Membrane Composition and Miglustat Amenability. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(6):2101

Bünemann M, Bauer-Hohmann M, Klewitz F, Kyaw Tha Tun EM, Tegtbur U, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Beliefs about immunosuppressant medication and correlates in a German kidney transplant population. J.Psychosom.Res. 2020;132:109989

Burgmaier K, Ariceta G, Bald M, Buescher AK, Burgmaier M, Erger F, Gessner M, Gokce I, König J, Kowalewska C, Massella L, Mastrangelo A, Mekahli D, Pape L, Patzer L, Potemkina A, Schalk G, Schild R, Shroff R, Szczepanska M, Taranta-Janusz K, Tkaczyk M, Weber LT, Wühl E, Wurm D, Wygoda S, Zagozdzon I, Dötsch J, Oh J, Schaefer F, Liebau MC, AReg-PKD consortium. Severe neurological outcomes after very early bilateral nephrectomies in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Sci.Rep. 2020;10(1):16025

Christians A, Weiss AC, Martens H, Klopf MG, Hennies I, Haffner D, Kispert A, Weber RG. Inflammation-like changes in the urothelium of Lifr-deficient mice and LIFR-haploinsufficient humans with urinary tract anomalies. Hum.Mol.Genet. 2020;29(7):1192-1204

Coughlin CR2, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, Boyer M, Buhas D, Clayton PT, Das A, Dekker H, Evangeliou A, Feillet F, Footitt EJ, Gospe SMJ, Hartmann H, Kara M, Kristensen E, Lee J, Lilje R, Longo N, Lunsing RJ, Mills P, Papadopoulou MT, Pearl PL, Piazzon F, Plecko B, Saini AG, Santra S, Sjarif DR, Stockler-Ipsiroglu S, Striano P, Van Hove JLK, Verhoeven-Duif NM, Wijburg FA, Zuberi SM, van Karnebeek CDM. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to alpha-aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J.Inherit.Metab.Dis. 2021;44(1):178-192

Dabke P, Brogden G, Naim HY, Das AM. Ketogenic Diet: Impact on Cellular Lipids in Hippocampal Murine Neurons. Nutrients 2020;12(12):3870

Dabke P, Das AM. Mechanism of Action of Ketogenic Diet Treatment: Impact of Decanoic Acid and Beta-Hydroxybutyrate on Sirtuins and Energy Metabolism in Hippocampal Murine Neurons. Nutrients 2020;12(8):2379

de Boer S, Klewitz F, Bauer-Hohmann M, Schiffer L, Tegtbur U, Pape L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Knowledge About Immunosuppressant Medication and Its Correlates in a German Kidney Transplant Population - Results of a KTx360 degrees Substudy. Patient Prefer Adherence 2020;14:1699-1708

Dedieu C, Albert MH, Mahlaoui N, Hauck F, Hedrich C, Baumann U, Warnatz K, Roesler J, Speckmann C, Schulte J, Fischer A, Blanche S, von Bernuth H, Kühl JS. Outcome of chronic granulomatous disease - Conventional treatment vs stem cell transplantation. Pediatr.Allergy Immunol. 2021;32(3):576-585

Dona D, Torres Canizales J, Benetti E, Cananzi M, De Corti F, Calore E, Hierro L, Ramos Boluda E, Melgosa Hijosa M, Garcia Guereta L, Perez Martinez A, Barrios M, Costa Reis P, Teixeira A, Lopes MF, Kalicinski P, Branchereau S, Boyer O, Debray D, Sciveres M, Wennberg L, Fischler B, Barany P, Baker A, Baumann U, Schwerk N, Nicastro E, Candusso M, Toporski J, Sokal E, Stephenne X, Lindemans C, Miglinas M, Rascon J, Jara P, ERN TransplantChild. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: Early impact on activity and healthcare. Clin.Transplant. 2020;34(10):e14063

Döring JH, Saffari A, Bast T, Brockmann K, Ehrhardt L, Fazeli W, Janzarik WG, Kluger G, Muhle H, Moller RS, Platzer K, Santos JL, Bache I, Bertsche A, Bonfert M, Borggräfe I, Broser PJ, Datta AN, Hammer TB, Hartmann H, Hasse-Wittmer A, Henneke M, Kühne H, Lemke JR, Maier O, Matzker E, Merkenschlager A, Opp J, Patzer S, Rostasy K, Stark B, Strzelczyk A, von Stülpnagel C, Weber Y, Wolff M, Zirn B, Hoffmann GF, Kölker S, Syrbe S. The Phenotypic Spectrum of PRRT2-Associated Paroxysmal Neurologic Disorders in Childhood. Biomedicines 2020;8(11):

Ewert A, Leifheit-Nestler M, Hohenfellner K, Büscher A, Kemper MJ, Oh J, Billing H, Thumfart J, Stangl G, Baur AC, Föller M, Feger M, Weber LT, Acham-Roschitz B, Arbeiter K, Tönshoff B, Zivicnjak M, Haffner D. Bone and Mineral Metabolism in Children with Nephropathic Cystinosis Compared with other CKD Entities. J.Clin.Endocrinol.Metab. 2020;105(8):

Feddersen N, Pape L, Beneke J, Brand K, Prüfe J. Adherence in pediatric renal recipients and its effect on graft outcome, a single-center, retrospective study. Pediatr.Transplant. 2021;25(3):e13922

Francis A, Johnson DW, Melk A, Foster BJ, Blazek K, Craig JC, Wong G. Survival after Kidney Transplantation during Childhood and Adolescence. Clin.J.Am. Soc.Nephrol. 2020;15(3):392-400

Greite R, Derlin K, Hensen B, Thorenz A, Rong S, Chen R, Hellms S, Jang MS, Bräsen JH, Meier M, Willenberg I, Immenschuh S, Haller H, Luft FC, Panigrahy D, Hwang SH, Hammock BD, Schebb NH, Gueler F. Early antihypertensive treat-

ment and ischemia-induced acute kidney injury. Am.J.Physiol.Renal Physiol. 2020;319(4):F563-F570

Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, Lange-Sperandio B, Zappel H, Hoyer P, Staude H, König S, John U, Gellermann J, Hoppe B, Galiano M, Hoecker B, Ehren R, Lerch C, Kashtan CE, Harden M, Boeckhaus J, Friede T, German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. Kidney Int. 2020;97(6):1275-1286

Hammer J, Memaran N, Huber WD, Hammer K. Development and validation of the paediatric Carbohydrate Perception Questionnaire (pCPQ), an instrument for the assessment of carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms in the paediatric population. Neurogastroenterol.Motil. 2020;32(12):e13934

Hanke AA, Sundermeier T, Boeck HT, Schieffer E, Boyen J, Braun AC, Rolff S, Stein L, Kück M, Schiffer M, Pape L, de Zwaan M, Haufe S, Kerling A, Tegtbur U, Nohre M. Influence of Officially Ordered Restrictions During the First Wave of COVID-19 Pandemic on Physical Activity and Quality of Life in Patients after Kidney Transplantation in a Telemedicine Based Aftercare Program-A KTx360 degrees Sub Study. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(23):9144

Heard JM, Vrinten C, Schlander M, Bellettato CM, van Lingen C, Scarpa M, MetabERN collaboration group. Availability, accessibility and delivery to patients of the 28 orphan medicines approved by the European Medicine Agency for hereditary metabolic diseases in the MetabERN network. Orphanet J.Rare Dis. 2020;15(1):3

Heiderich S, Dennhardt N, Hartmann H, Kluger GJ, Sümpelmann R, Herberhold T. Stability of 0.5% Glucose-Containing Balanced Electrolyte Solutions for Patients on Ketogenic Diets: A Laboratory Study. Neuropediatrics 2020;51(6):397-400

Heinemann NC, Tischer-Zimmermann S, Wittke TC, Eigendorf J, Kerling A, Framke T, Melk A, Heuft HG, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. High-intensity interval training in allogeneic adoptive T-cell immunotherapy - a big HIT?. J.Transl.Med. 2020;18(1):148

Holle J, Kirchner M, Okun J, Bayazit AK, Obrycki L, Canpolat N, Bulut IK, Azukaitis K, Duzova A, Ranchin B, Shroff R, Candan C, Oh J, Klaus G, Lugani F, Gimpel C, Büscher R, Yilmaz A, Baskin E, Erdogan H, Zaloszyc A, Ozcelik G, Drozdz D, Jankauskiene A, Nobili F, Melk A, Querfeld U, Schaefer F, 4C Study Consortium. Serum indoxyl sulfate concentrations associate with progression of chronic kidney disease in children. PLoS One 2020;15(10):e0240446

Husain RA, Grimmel M, Wagner M, Hennings JC, Marx C, Feichtinger RG, Saadi A, Rostasy K, Radelfahr F, Bevot A, Döbler-Neumann M, Hartmann H, Colleaux L, Cordts I, Kobeleva X, Darvish H, Bakhtiari S, Kruer MC, Besse A, Ng AC, Chiang D, Bolduc F, Tafakhori A, Mane S, Ghasemi Firouzabadi S, Huebner AK, Buchert R, Beck-Woedl S, Müller AJ, Laugwitz L, Nägele T, Wang ZQ, Strom TM, Sturm M, Meitinger T, Klockgether T, Riess O, Klopstock T, Brandl U, Hübner CA, Deschauer M, Mayr JA, Bonnen PE, Krägeloh-Mann I, Wortmann SB, Haack TB. Bi-allelic HPDL Variants Cause a Neurodegenerative Disease Ranging from Neonatal Encephalopathy to Adolescent-Onset Spastic Paraplegia. Am.J.Hum.Genet. 2020;107(2):364-373

Jara P, Baker A, Baumann U, Borobia AM, Branchereu S, Candusso M, Carcas AJ, Chardot C, Cobas J, D'Antiga L, Ferreras C, Fitzpatrick E, Frauca E, Hernandez-Oliveros F, Kalicinski P, Lindemans C, Lopes MF, Lopez-Granados E, de Magnee C, Mota C, Munoz JM, Ojeda JJ, Perez-Martinez A, Perilongo G, Rascon J, Sciveres M, Stone R, Tarutis V, Toporski J, Torres JM, Wennberg L, ERN TransplantChild. Cross-cutting view of current challenges in paediatric solid organ and haematopoietic stem cell transplantation in Europe: the European Reference Network TransplantChild. Orphanet J.Rare Dis. 2020;15(1):16

Kanzelmeyer NK, Lerch C, Ahlenstiel-Grunow T, Bräsen JH, Haffner D, Pape L. The role of protocol biopsies after pediatric kidney transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(23):e20522

Koot BGP, Kelly DA, Hadzic N, Gonzales E, Hierro L, Davenport M, Keil R, Fockens P, Baumann U. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Infants: Availability Under Threat: A Survey on Availability, Need, and Clinical Practice in Europe and Israel. J.Pediatr. Gastroenterol.Nutr. 2020;71(2):e54-e58

Lemke J, Schild R, Konrad M, Pape L, Oh J, Members of the German Society of Pediatric Nephrology (GPN). Distribution and management of the pediatric refugee population with renal replacement: A German pediatric cohort. Pediatr.Nephrol. 2021;36(2):271-277

Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, Patten M, Cybulla M, Müntze J, Üceyler N, Liu D, Das AM, Sommer C, Pogoda C, Reiermann S, Duning T, Gaedeke J, Stumpfe K, Blaschke D, Brand SM, Mann WA, Kampmann C, Muschol N, Canaan-Kühl S, Brand E. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). Clin.Pharmacol.Ther. 2020;108(2):326-337

Li DK, Khan MR, Wang Z, Chongsrisawat V, Swangsak P, Teufel-Schäfer U, Engelmann G, Goldschmidt I, Baumann U, Tokuhara D, Cho Y, Rowland M, Mjelle AB, Ramm GA, Lewindon PJ, Witters P, Cassiman D, Ciuca IM, Prokop LD, Haffar S, Corey KE, Murad MH, Furuya KN, Bazerbachi F. Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis. Liver Int. 2020;40(11):2602-2611

Luirink IK, Hutten BA, Greber-Platzer S, Kolovou GD, Dann EJ, de Ferranti SD, Taylan C, Bruckert E, Saheb S, Oh J, Driemeyer J, Farnier M, Pape L, Schmitt CP, Novoa FJ, Maeser M, Masana L, Shahrani A, Wiegman A, Groothoff JW. Practice of lipoprotein apheresis and short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from an international registry. Atherosclerosis 2020;299:24-31

Martens H, Hennies I, Getwan M, Christians A, Weiss AC, Brand F, Gjerstad AC, Christians A, Gucev Z, Geffers R, Seeman T, Kispert A, Tasic V, Bjerre A, Lienkamp SS, Haffner D, Weber RG. Rare heterozygous GDF6 variants in patients with renal anomalies. Eur.J.Hum.Genet. 2020;28(12):1681-1693

Märtner EMC, Maier EM, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, Santer R, Weinhold N, Marquardt I, Das AM, Freisinger P, Grünert SC, Vossbeck J, Steinfeld R, Baumgartner MR, Beblo S, Dieckmann A, Näke A, Lindner M, Heringer-Seifert J, Lenz D, Hoffmann GF, Mühlhausen C, Ensenauer R, Garbade SF, Kölker S, Boy N. Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. J.Inherit.Metab.Dis. 2021;44(3):629-638

Mayer U, Schmitz J, Bräsen JH, Pape L. Crescentic glomerulonephritis in children. Pediatr.Nephrol. 2020;35(5):829-842

Mazhari AL, de Zwaan M, Tegtbur U, Pape L, Schiffer M. Die Versorgung von Patienten nach Nierentransplantation außerhalb der Regelversorgung: Herausforderungen und Chancen für die Nachsorge von Patienten im Projekt NTx360°. Nieren Hochdruck 2020;49(9):381-389

Melk A, Schmidt BMW, Geyer S, Epping J. Sex disparities in dialysis initiation, access to waitlist, transplantation and transplant outcome in German patients with renal disease-A population based analysis. PLoS One 2020;15(11):e0241556

Memaran N, Küpper C, Borchert-Mörlins B, von Wick A, Bauer E, Jäckel E, Maasoumy B, Vondran FWR, Sugianto RI, von der Born J, Schmidt BMW, Melk A. Prospective assessment of subclinical cardiovascular damage and associated factors in liver transplant recipients. Transpl.Int. 2021;34(1):127-138

Memaran N, Schwalba M, Borchert-Mörlins B, von der Born J, Markefke S, Bauer E, von Wick A, Epping J, von Maltzahn N, Heyn-Schmidt I, Grams L, Homeyer D, Kerling A, Stiesch M, Tegtbur U, Haverich A, Melk A. Gesundheit und Fitness von deutschen Schulkindern. Monatsschr Kinderh 2020;168(7):597-607

Müller F, Hummers E, Hillermann N, Dopfer C, Jablonka A, Friede T, Simmenroth A, Wetzke M. Factors Influencing the Frequency of Airway Infections in Underage Refugees: A Retrospective, Cross Sectional Study. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(18):

Nessler J, Hug P, Mandigers PJJ, Leegwater PAJ, Jagannathan V, Das AM, Rosati M, Matiasek K, Sewell AC, Kornberg M, Hoffmann M, Wolf P, Fischer A, Tipold A, Leeb T. Mitochondrial PCK2 Missense Variant in Shetland Sheepdogs with Paroxysmal Exercise-Induced Dyskinesia (PED). Genes (Basel) 2020;11(7):774

Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M. Obesity After Kidney Transplantation-Results of a KTx360 degrees Substudy. Front.Psychiatry. 2020;11:399

Pape L, Ahlenstiel-Grunow T, Birtel J, Krohne TU, Hoppe B. Oxalobacter formigenes treatment combined with intensive dialysis lowers plasma oxalate and halts disease progression in a patient with severe infantile oxalosis. Pediatr.Nephrol. 2020;35(6):1121-1124

Pecher SJ, Potthast AB, von Versen-Höynck F, Das AM. Impact of Short-Term Hypoxia on Sirtuins as Regulatory Elements in HUVECs. J.Clin.Med. 2020;9(8):E2604 [pii]

Pichler J, Memaran N, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Golimumab in adolescents with Crohn's disease refractory to previous tumour necrosis factor antibody. Acta Paediatr. 2021;110(2):661-667

Polak WG, Fondevila C, Karam V, Adam R, Baumann U, Germani G, Nadalin S, Taimr P, Toso C, Troisi RI, Zieniewicz K, Belli LS, Duvoux C. Impact of COVID-19 on liver transplantation in Europe: alert from an early survey of European Liver and Intestine Transplantation Association and European Liver Transplant Registry. Transpl.Int. 2020;33(10):1244-1252

Potthast AB, Nebl J, Wasserfurth P, Haufe S, Eigendorf J, Hahn A, Das A. Impact of Nutrition on Short-Term Exercise-Induced Sirtuin Regulation: Vegans Differ from Omnivores and Lacto-Ovo Vegetarians. Nutrients 2020;12(4):1004

Prikhodina L, Ehrich J, Shroff R, Topaloglu R, Levtchenko E, European Society for Paediatric Nephrology. The European Society for Paediatric Nephrology study of pediatric renal care in Europe: comparative analysis 1998-2017. Pediatr.Nephrol. 2020;35(1):103-111

Ravens E, Becker J, Pape L, Ernst G. Psychosocial benefit and adherence of adolescents with chronic diseases participating in transition programs: a systematic review. Journal of Transition Medicine 2020;2(1):20200009-20200009

Rubio-Gozalbo ME, Derks B, Das AM, Meyer U, Möslinger D, Couce ML, Empain A, Ficicioglu C, Julia Palacios N, De Los Santos De Pelegrin MM, Rivera IA, Scholl-Bürgi S, Bosch AM, Cassiman D, Demirbas D, Gautschi M, Knerr I, Labrune P, Skouma A, Verloo P, Wortmann SB, Treacy EP, Timson DJ, Berry GT. Galactokinase deficiency: lessons from the GalNet registry. Genet.Med. 2021;23(1):202-210

Rymen D, Lindhout M, Spanou M, Ashrafzadeh F, Benkel I, Betzler C, Coubes C, Hartmann H, Kaplan JD, Ballhausen D, Koch J, Lotte J, Mohammadi MH, Rohrbach M, Dinopoulos A, Wermuth M, Willis D, Brugger K, Wevers RA, Boltshauser E, Bierau J, Mayr JA, Wortmann SB. Expanding the clinical and genetic spectrum of CAD deficiency: an epileptic encephalopathy treatable with uridine supplementation. Genet.Med. 2020;22(10):1589-1597

Schön A, Leifheit-Nestler M, Deppe J, Fischer DC, Bayazit AK, Obrycki L, Canpolat N, Bulut IK, Azukaitis K, Yilmaz A, Mir S, Yalcinkaya F, Soylemezoglu O, Melk A, Stangl GI, Behnisch R, Shroff R, Bacchetta J, Querfeld U, Schaefer F, Haffner D, 4C and Study Consortium and the ESPN CKD-MBD Working Group. Active vitamin D is cardioprotective in experimental uraemia but not in children with CKD Stages 3-5. Nephrol.Dial.Transplant. 2021;36(3):442-451

Schönermarck U, Ries W, Schröppel B, Pape L, Dunaj-Kazmierowska M, Burst V, Mitzner S, Basara N, Starck M, Schmidbauer D, Mellmann A, Dittmer R, Jeglitsch M, Haas CS. Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy. Clin Kidney J 2019;13(2):208-216

Schwahn BC, Scheffner T, Stepman H, Verloo P, Das AM, Fletcher J, Blom HJ, Benoist JF, Barshop BA, Barea JJ, Feigenbaum A. Cystathionine beta synthase deficiency and brain edema associated with methionine excess under betaine supplementation: Four new cases and a review of the evidence. JIMD Rep. 2020;52(1):3-10

Sen P, Helmke A, Liao CM, Sorensen-Zender I, Rong S, Bräsen JH, Melk A, Haller H, von Vietinghoff S, Schmitt R. SerpinB2 Regulates Immune Response in Kidney Injury and Aging. J.Am.Soc.Nephrol. 2020;31(5):983-995

Soetje B, Fuellekrug J, Haffner D, Ziegler WH. Application and Comparison of Supervised Learning Strategies to Classify Polarity of Epithelial Cell Spheroids in 3D Culture. Front.Genet. 2020;11:248

Stenner HT, Eigendorf J, Kerling A, Kueck M, Hanke AA, Boyen J, Nelius AK, Melk A, Boethig D, Bara C, Hilfiker A, Berliner D, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Stiesch M, Schippert C, Haverich A, Tegtbur U, Haufe S. Effects of six month personalized endurance

training on work ability in middle-aged sedentary women: a secondary analysis of a randomized controlled trial. J.Occup.Med.Toxicol. 2020;15:8

Stocklassa T, Borchert-Mörlins B, Memaran N, Einecke G, Schmitt R, Richter N, Vondran FW, Bauer E, Markefke S, Melk A, Schmidt BMW. Sex Differences in Subclinical Cardiovascular Organ Damage After Renal Transplantation: A Single-Center Cohort Study. J.Womens Health.(Larchmt) 2020;

Suhlrie A, Hennies I, Gellermann J, Büscher A, Hoyer P, Waldegger S, Wygoda S, Beetz R, Lange-Sperandio B, Klaus G, Konrad M, Holder M, Staude H, Rascher W, Oh J, Pape L, Tönshoff B, Haffner D, German Society of Paediatric Nephrology. Twelve-month outcome in juvenile proliferative lupus nephritis: results of the German registry study. Pediatr.Nephrol. 2020;35(7):1235-1246

Süsal C, Kumru G, Döhler B, Morath C, Baas M, Lutz J, Unterrainer C, Arns W, Aubert O, Bara C, Beiras-Fernandez A, Böhmig GA, Bosmüller C, Diekmann F, Dutkowski P, Hauser I, Legendre C, Lozanovski VJ, Mehrabi A, Melk A, Minor T, Mueller TF, Pisarski P, Rostaing L, Schemmer P, Schneeberger S, Schwenger V, Sommerer C, Tönshoff B, Viebahn R, Viklicky O, Weimer R, Weiss KH, Zeier M, Zivcic-Cosic S, Heemann U. Should kidney allografts from old donors be allocated only to old recipients?. Transpl.Int. 2020;33(8):849-857

Taylan C, Driemeyer J, Schmitt CP, Pape L, Büscher R, Galiano M, König J, Schürfeld C, Spitthöver R, Versen A, Koziolek M, Marsen TA, Stein H, Schaefer JR, Heibges A, Klingel R, Oh J, Weber LT, Klaus G. Cardiovascular Outcome of Pediatric Patients With Bi-Allelic (Homozygous) Familial Hypercholesterolemia Before and After Initiation of Multimodal Lipid Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis. Am.J.Cardiol. 2020;136:38-48

Theilmann W, Brandt C, Bohnhorst B, Winstroth AM, Das AM, Gramer M, Kipper A, Kalesse M, Löscher W. Hydrolytic biotransformation of the bumetanide ester prodrug DIMAEB to bumetanide by esterases in neonatal human and rat serum and neonatal rat brain-A new treatment strategy for neonatal seizures?. Epilepsia 2021;62(1):269-278

Tönshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, Christian M, Bjerre A, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Veldandi U, Lopez P, Cousin M, Pandey P, Meier M. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. Am.J.Transplant. 2021;21(1):123-137

van den Belt SM, Heerspink HJL, Kirchner M, Gracchi V, Thurn-Valsassina D, Bayazit AK, Niemirska A, Canpolat N, Kaplan Bulut I, Azukaitis K, Duzova A, Bacchetta J, Shroff R, Paripovic D, Özcakar ZB, Fidan K, Erdogan H, Gellermann J, Wühl E, de Zeeuw D, Melk A, Querfeld U, Schaefer F. Discontinuation of RAAS Inhibition in Children with Advanced CKD. Clin.J.Am.Soc.Nephrol. 2020;15(5):625-632

Waldron LS, Cerisuelo MC, Lo D, Sayed BA, Vilca-Melendez H, Magliocca J, Lurz E, Baumann U, Vondran FWR, Richter N, von Schweinitz D, Guba M, Muensterer OJ, Berger M. Diaphragmatic Hernia following Pediatric Liver Transplantation: An Underappreciated Complication Prone to Recur. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;

Weber LT, Tönshoff B, Grenda R, Bouts A, Topaloglu R, Gülhan B, Printza N, Awan A, Battelino N, Ehren R, Hoyer PF, Novljan G, Marks SD, Oh J, Prytula A, Seeman T, Sweeney C, Dello Strologo L, Pape L. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr.Transplant. 2021;25(3):e13955

Zeng S, Querfeld U, Feger M, Haffner D, Hasan AA, Chu C, Slowinski T, Bernd Dschietzig T, Schäfer F, Xiong Y, Zhang B, Rausch S, Horvathova K, Lang F, Karl Krämer B, Föller M, Hocher B. Relationship between GFR, intact PTH, oxidized PTH, non-oxidized PTH as well as FGF23 in patients with CKD. FASEB J. 2020;34(11):15269-15281

Ziegler WH, Soetje B, Marten LP, Wiese J, Burute M, Haffner D. Fibrocystin Is Essential to Cellular Control of Adhesion and Epithelial Morphogenesis. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(14):

Übersichtsarbeiten

Guo S, Zhang F, Chen Y, Chen Y, Shushakova N, Yao Y, Zeng R, Li J, Lu X, Chen R, Haller H, Gueler F, Xu G, Rong S. Pre-ischemic renal lavage protects against renal ischemia-reperfusion injury by attenuation of local and systemic inflammatory responses. FASEB J. 2020;34(12):16307-16318

Haffner D. Strategies for Optimizing Growth in Children With Chronic Kidney Disease. Front.Pediatr. 2020;8:399

Buchbeiträge, Monografien

Hartmann H, Cross H. Postneonatal epileptic seizures. In: Kennedy Colin[Hrsg.]: Principles and Practice of Child Neurology in Infancy. London: Mac Keith Press , 2020. S. 339-359

Hartmann H, Neuhäuser G. Entwicklungsstörungen : Ursachen, Klinik und Diagnostik. In: Aksu Fuat[Hrsg.]: Neuropädiatrie. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG , 2020. S. 274-287

Melk A. Nephrologische Diagnostik. In: Hoffmann Georg F.;Lentze,Michael J.;Spranger,Jürgen;Zepp,Fred;Berner,Reinhard[Hrsg.]: Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg , 2020. S. 2315-2319

Pape L, Mazhari AL, Nolting HD, Wolff JK, Gertges R, Hartleib-Otto M, de Zwaan M, Tegtbur U, Lonnemann G, Kliem V, Feldhaus F, Hellrung N, Schiffer M. NTx360° - ein klinik- und sektorenübergreifendes koordiniertes, multimodales, telemedizinbasiertes Nachsorgemodell nach Nierentransplantation. In: Pfannstiel Mario A.;Jaeckel,Roger;Da-Cruz,Patrick[Hrsg.]: Market Access im Gesundheitswesen : Hürden und Zugangswege zur Gesundheitsversorgung. Wiesbaden, Heidelberg: Springer Gabler , 2020. S. 269-286

Promotionen

Dadgar NM, Melk A, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren- LuS (Dr. med.): Hohe Last subklinischen kardiovaskulären Endorganschadens nach pädiatrischer Lebertransplantation.

Diestelhorst JK (Dr. med.): Immunmonitoring der pädiatrischen Autoimmunhepatitis.

Kruschinski N (Dr. med.): Eine empirische Erhebung zur Problematik der Transition bei angeborenen metabolischen Stoffwechselerkrankungen am Beispiel des Großraums Hannover.

Mayer K (Dr. med.): Psychosoziales Outcome und Belastbarkeit junger Erwachsener nach pädiatrischer Lebertransplantation.

Meyerhoff N (Dr. med.): Auswirkungen der Behandlung mit Wachstumshormonen auf die Endgröße von stark kleinwüchsigen Kindern mit X-chromosomaler hypophosphatämischer Rachitis.

Möhring T (Dr. med.): Immunbiomarker bei Kindern vor Lebertransplantation - eine Analyse innerhalb der ChilSFree Studie.

Wiese J (Dr. med.): Einfluss von Fibrozystin auf Zentrosomenpositionierung und Zell-Zell Interaktion von Sammelrohr-Epithelzellen der Niere.

Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen

Tel.: 0511-532 9138 • E-Mail: Hansen.Gesine@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kinderpneumologie-allergologie-neonatologie

Keywords: Asthma, Mukoviszidose, Immunologie, pädiatrische Infektiologie des Respirationstrakts, Lungenmikrobiom, Rheuma, frühkindliche Entwicklung, seltene Lungenerkrankungen

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie wird maßgeblich durch Forschungen zu pädiatrisch-pneumologischen Themen wie Asthma bronchiale, Mukoviszidose, interstitielle Lungener- krankungen, Atemwegsinfektionen sowie zu immunologischen Themen wie der perinatalen immunologischen Prägung, Immundefekten und rheumatischen Erkrankungen geprägt. Für alle Themenbereiche werden sowohl grundlagenwis- senschaftliche als auch klinische Studien durchgeführt. Im Exzellenzcluster RESIST, im Deutschen Zentrum für Lungenerkrankungen (DZL) und im Else Kröner-Fresenius Forschungskolleg TITUS sowie in verschiedenen DFG- und EU-geförderten Projekten stehen vor allem die Themen Asthma bronchiale, Mukoviszidose und die postnatale Entwicklung im Säuglings- und Kleinkindalter im Mittelpunkt. Es werden die immunologischen Mechanismen der Entstehung von Toleranz gegenüber Allergenen und die 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. Unter Leitung der Klinik werden ähnliche Fragestellungen zur Pneumonie und RSV Bronchiolitis bearbeitet. Für Mukoviszidose stehen Untersuchungen der Pathogenese der Erkrankung, Entwicklung neuer Therapiekonzepte, die Genomik von Pseudomonas aeruginosa und die Entwicklung des Lungenmikrobioms im Mittelpunkt. 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 Arbeitsgruppen aus dem ehemaligen Exzellenzcluster REBIRTH führt sie Untersuchungen zur intrapulmonalen Zelltherapie bei der Pulmonalen Alveolarproteinose durch. Schwerpunkte sind auch die Erforschung von Ursachen und neuen Behandlungsmöglichkeiten verschiedener Immundefekte und rheumatischen Erkrankungen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle

Ein Mensch besteht im Durchschnitt aus etwa 30 Billionen Körperzellen – und ebenso vielen Bakterien. Ohne sie sind wir nicht lebensfähig. Auch die Lunge hat ein Mikrobiom, eine Lebensgemeinschaft aus Bakterien, Viren und Pilzen, die für die Funktion des Organs unverzichtbar ist. Forscher der Klinik für Pädiatrische Pneumologie haben die Zusammensetzung der Lungenflora bei Säuglingen und Kleinkindern mit und ohne Mukoviszidose untersucht und herausgefunden, wie sich das Mikrobiom der unteren Atemwege entwickelt.

Bis vor wenigen Jahren galten die unteren Atemwege des Menschen als steril. Daher untersuchten die meisten Studien die Mikrobiologie der Lunge nur bei akuten Infektionen oder chronischen Lungenerkrankungen. In unserer Arbeit haben wir erstmals Hustenab-

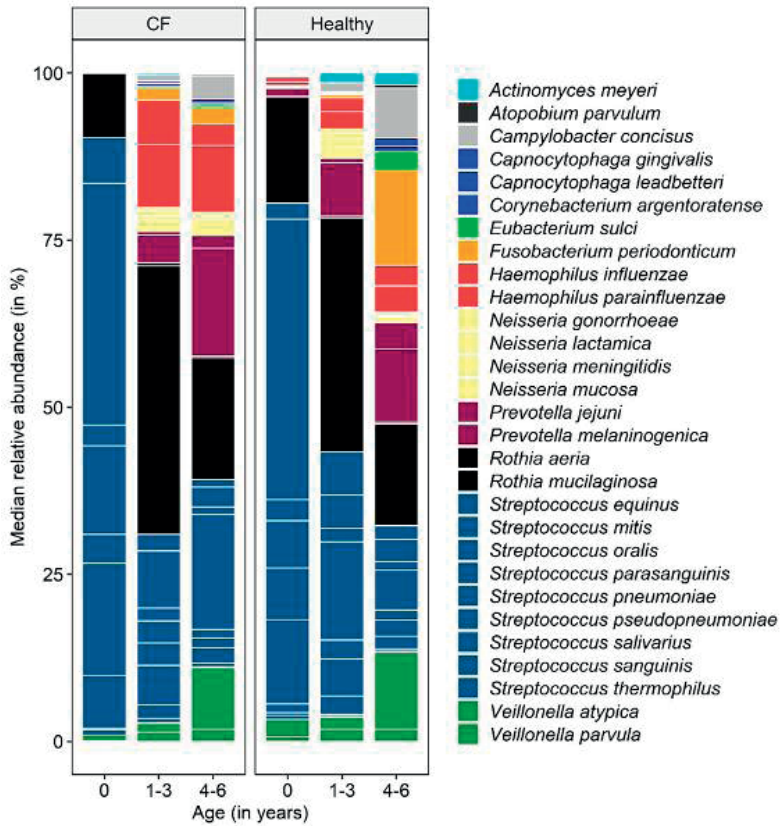


Abb. 1: Die Entwicklung des bakteriellen Mikrobioms der unteren Atemwege während der ersten sechs Lebensjahre von gesunden Kindern (healthy) und Kindern mit Mukoviszidose (CF)

striche von gesunden Kindern im Alter von drei Wochen bis sechs Jahren gesammelt, auf die vorhandenen Mikroorganismen getestet und mit denen von gleichaltrigen Mukoviszidose-Erkrankten verglichen. Eine methodische Herausforderung war der Anspruch, aus einer Probe mit 5 – 20 Nanogramm mikrobieller DNA die Zusammensetzung der mikrobiellen Lebensgemeinschaften aus Hunderten von Bakterien, Pilze und Viren mit hoher Sensitivität und Spezifität aufzuklären, ohne während der Aufarbeitung Proben und Lösungen mit Mikroben aus der Umwelt zu kontaminieren. Eine weitere Herausforderung war der Aufbau einer Metagenom-Pipeline, um über Hochdurchsatzsequenzierung auf Illumina oder Nanopore Oberflächen die Populations- und Netzwerkstruktur und das metabolische Potential des Atemwegsmetagenoms quantitativ zu ermitteln.

Zu ihrer Überraschung stellten die Wissenschaftler fest, dass sich die Lungenmikrobiome der gesunden und kranken Kinder in den ersten drei Lebensjahren kaum voneinander unterscheiden (Abbildung 1). Sie hatten eine ganz ähnliche Zusammensetzung aus apathogenen und kommensalen Erregern, die in Wechselbeziehung zueinander stehen und eine Art Netzwerk bilden. Dazu gehören auch die Mukoviszidose-typischen Krankheitskeime wie Staphylococcus aureus oder Pseudomonas aeruginosa. Im ersten Lebensjahr ist dieses Netzwerk bei Kindern mit Mukoviszidose zwar etwas instabiler, bei Zwei- bis Dreijährigen gibt es jedoch kaum Unterschiede. Erst in den nächsten drei Jahren ändert sich das Mikrobiom bei den Kindern mit Mukoviszidose wieder. Ab dem Grundschulalter nimmt die Vielfalt der Bakterienarten wieder ab. Krankheitskeime überwiegen und setzen sich chronisch in der Lunge fest. Das sensible Netzwerk aus apathogenen und kommensalen Erregern bricht auseinander. Bei gesunden Kindern dagegen bleibt das Netzwerk stabil, obwohl ihre Lungen eine deutlich höhere Bakterienlast aufweisen. Die seltenen Bakterienspezies sind dabei genauso wichtig wie die dominanten Keime. Wenn beispielsweise das mikrobielle Netzwerk massiv gestört wird, stabilisieren in erster Linie die seltenen Keime das Netzwerk und schützen den menschlichen Wirt vor der Entwicklung einer gesundheitsschädlichen Dysbiose. Mit anderen Worten, die Gesamtzusammensetzung des

Mikrobioms ist entscheidend für die Lungengesundheit.

Mit dieser Studie wurden zum ersten Mal Daten zum Atemwegsmetagenom von gesunden Kleinkindern generiert, die sich künftig als Vergleichskohorte für andere Studien nutzen lassen. Auch für die Behandlung der Mukoviszidose gibt die Studie einen entscheidenden Hinweis: Während sich das Lungenmikrobiom älterer Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose mit der gängigen symptomatischen Therapie nicht mehr in ein gesundes mikrobielles Netzwerk überführen lässt, gibt es bei Kleinkindern ein Zeitfenster, um das Lungenholobiom (zum Beispiel mit CFTR Modulatoren) günstig für den weiteren Krankheitsverlauf zu beeinflussen. Weitere beteiligte Mitarbeiterin: Marie-Madlen Pust

» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nintedanib of variable duration, in children and adolescents (6 to 17 year-old) with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease

» Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (PD Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

A Phase III b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and tolerability of Tezacaflor/vacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-Experienced Population

» Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

A Phase III, Open-label Study Evaluating the Long term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis.

» Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

A Phase 3, open-label, Rollover study to evaluate the safety and efficacy of long-term treatment with Tezacaftor in combination with ivacaftor in subjects with cystic fibrosis aged 6 years and older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation

» Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term safety and efficacy of VX-659 Combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are homozygous or heterozygous for the F508del mutation

» Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF)

» Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

» Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle
» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Alternativmethoden Einzelvorhaben: MONOCELL iMonoMak als innovatives Blutzellprodukt zur Verbesserung der Toxizitätsanalytik in der Gesundheitswirtschaft
» Projektleitung: Lachmann, Nico (Prof. Dr.); Förderung: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

An Exploratory Phase 2,2-part, randomized, double-blind, Placebo-controlled Study with a long-term, open-label period to explore the impact of lumacaftor/ivacaftor on disease progression in subjects aged 2 through 5 years with cystic fibrosis, homozygous for F508del
» Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr.); Förderung: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

CandActCFTR, eine Datenbank für Wirkstoffe, die die Funktion von CFTR bei Mukoviszidose verbessern
» Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

CFTR biomarker study to evaluate the rescue of mutant CFTR in patients with cystic fibrosis treated withtezacaftor-ivacaftor
» Projektleitung: Dopfer, Christian (Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

Christine Herzog-Zentrum in Hannover
» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: Christiane von Herzog Stiftung

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle
» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.) MD Programm, TI 07.003
» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH

Deutsches HIV-Schwangerschaftsregister
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Aids Gesellschaft e.V.

DZIF, MD Programm 2020_21
» Projektleitung: Munder, Antje (Dr.)

DZL Biomarker
» Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

ECFS CTN Trial Management System
» Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr.); Förderung: European Cystic Fibrosis Society

Effects of closed-loop automatic control of the inspiratory fraction of oxygen (FiO-C) on outcome of extremely preterm infants - a randomized controlled parallel group multicenter trial for safety and efficiacy.
» Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Universität Tübingen

Einfluss von IgE auf BAFF/APRIL-Spiegel und das periphere B-Zellen Kompartiment bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis
» Projektleitung: Price, Mareike (Dr.); Förderung: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) e.V.

Facilitated Immunoglobulin Administration Registry and Outcomes Study (FIGARO)
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: GWT-TUD GMBH

Förderung der Mukoviszidoseforschung und die Verbesserung der Therapie von M.-Erkrankten. Ausschließlich für die Forschergruppe 'Molekulare Pathologie der Mukoviszidose'
» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: muko-life.de

FRC Bestimmung (MBW) Mittel
» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Appenrodt Stiftung

Frühkohorte juvenile idiopathische Arthritis
» Projektleitung: Thon, Angelika (Dr.); Förderung: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Genes that determine immunology and inflammation modify the basic defect of impaired ion conductance in cystic fibrosis epitheli
» Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Genetic predictors of severe CF disease in a European CF twin and sibling pair population
» Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr.); Förderung: Mukoviszidose Institut gGmbH

Immunologische Forschung
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Impfstudie bei Patienten mit Splenektomie
» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Dorka-Stiftung c/o Commerzbank AG Stiftungsmanagement

Innovative Gentherapie bei seltenen monogenen Erkrankungen der Lunge
» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen

Integrative Data analytics for Respiratory syncytial virus risk Assessment
» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH

Klinische radiologische und histopathologische Charakterisierung von Kindern mit diffusen Lungenerkrankungen bei genetisch nachgewiesener Mutation im TBX4-Gen

» Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (PD Dr.); Förderung: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie

Langzeitstudie über Infektionen und die Immunabwehr von Kindern. - LöwenKIDS

» Projektleitung: Dressler, Frank (Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Microbial metagenomics of chronic lung disease: Big Data mining to improve knowledge, diagnostics and patient care

» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Orales Propanolol zur Prävention einer höhergradigen Frühgeborenen-Retinopathie

» Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

Perinatal programming and postnatal reprogramming of innate immunity in preterm infants

» Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr.)

Perinatal programming and postnatal reprogramming of innate immunity in preterm infants and its implications for diseases complicating the outcome after preterm birth

» Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr.)

Perinatale Programmierung von Toleranz und Allergie - ein translationaler Ansatz, um Schlüsselfaktoren in Mausmodellen zu identifizieren

» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Phänotypische und funktionelle Charakterisierung von ILCs bei der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose

» Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Psychosoziale Betreuung an der Kinderklinik der MHH

» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Pulmonary transplantation of macrophages as a cell-based therapy to treat chronic infections in the cystic fibrosis lung Projekt-Nr. 1905

» Projektleitung: Munder, Antje (Dr.)

Reliance-Register bei mit Canakinumab behandelten Kindern und Jugendlichen mit autoinflammatorischen Erkrankungen in Deutschland

» Projektleitung: Dressler, Frank (Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

RESIST - Kontrolle von Infektionen der Atemwege

» Projektleitung: Lachmann, Nico (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

S 100 alarmins in protecting infants against enteric infections.

» Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr.)

Seroprävalenz von SARS-CoV-2 (COVID-19) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Deutschland: Zeitreihe in Sentinel Kinderkliniken

» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Ruprecht-Karls Universität Heidelberg III. Medizinische Klinik

CF Selbsthilfe Braunschweig

» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: CF-Selbsthilfe Braunschweig e.V.

Rheumaambulanz für Kinder und Jugendliche der Abteilung I, Kinderklinik

» Projektleitung: Dressler, Frank (Dr.)

The postnatal maturation of human innate immunity against influenza infections and the associated risk for severe influenza diseases in dependence on the developing gut microbiome

» Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr.)

The PRINTO evidence-based revision of the International League Against Rheumatism (ILAR) criteria for juvenile idiopathic arthri

» Projektleitung: Dressler, Frank (Dr.); Förderung: IRCCS, Institut Gaiannina Gaslini

TITUS : The First Thousand Days of Life, Frühe Prägung des Lebens.

» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

TTU 09.916_00: Developing a rodent disease model for Pseudomonas aeruginosa infection in bronchiectasis for drug research.

» Projektleitung: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH

Untersuchung des angeborenen Immunsystems Frühgeborener

» Projektleitung: Pirr, Sabine (Dr.); Förderung: Margit-Fröb-Bopp-Stiftung Stiftung

Verbundvorhaben COACH (=Chronic Conditions in Adolescents: Implementation and Evaluation of Patient-centred Collaborative Health

» Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

Vertiefte Diagnostik bei Patienten mit ungeklärten Primären Immundefekten

» Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Dorka-Stiftung c/o Commerzbank AG Stiftungsmanagement

Wirksamkeit von Probiotika zur Vermeidung einer ungünstigen Darmbesiedlung bei Frühgeborenen mit einem Alter von 28+0 - 32+6 Schwangerschaftswochen: eine Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppel-Blind-Studie.

» Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.); Förderung: Universität zu Lübeck

Dokumentationen im Rahmen von Qualitätssicherung und Benchmarketing

» Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Originalpublikationen

Armaroli G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann MJ, Dressler F, Hospach A, Minden K, Trauzeddel R, Foeldvari I, Kuemmerle-Deschner J, Weller-Heinemann F, Urban A, Horneff G. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. Arthritis Res.Ther. 2020;22(1):258

Aydin M, Naumova EA, Lutz S, Meyer-Bahlburg A, Arnold WH, Kreppel F, Ehrhardt A, Postberg J, Wirth S. Do Current Asthma-Preventive Measures Appropriately Face the World Health Organization's Concerns: A Study Presentation of a New Clinical, Prospective, Multicentric Pediatric Asthma Exacerbation Cohort in Germany. Front.Pediatr. 2020;8:574462

Becker T, Pich A, Tamm S, Hedtfeld S, Ibrahim M, Altmüller J, Dalibor N, Toliat MR, Janciauskiene S, Tümmler B, Stanke F. Genetic information from discordant sibling pairs points to ESRP2 as a candidate trans-acting regulator of the CF modifier gene SCNN1B. Sci.Rep. 2020;10(1):22447

Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, Schulte B, Streeck H, Förster R, Bosnjak B, Willenzon S, Boeck AL, Thu Tran A, Thiele T, Graalmann T, Kayser MZ, Zychlinsky Scharff A, Dopfer C, Horke A, Pink I, Witte T, Wetzke M, Ernst D, Jablonka A, Happle C. Strategic Anti-SARS-CoV-2 Serology Testing in a Low Prevalence Setting: The COVID-19 Contact (CoCo) Study in Healthcare Professionals. Infect.Dis.Ther. 2020;9(4):837-849

Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, Witte T, Ernst D, Happle C, Jablonka A. Perceived versus proven SARS-CoV-2-specific immune responses in health-care professionals. Infection 2020;48(4):631-634

Blockus S, Sake SM, Wetzke M, Grethe C, Graalmann T, Pils M, Le Goffic R, Galloux M, Prochnow H, Rox K, Hüttel S, Rupcic Z, Wiegmann B, Dijkman R, Rameix-Welti MA, Eleouet JF, Duprex WP, Thiel V, Hansen G, Brönstrup M, Haid S, Pietschmann T. Labyrinthopeptins as virolytic inhibitors of respiratory syncytial virus cell entry. Antiviral Res. 2020;177:104774

Boal-Carvalho I, Mazel-Sanchez B, Silva F, Garnier L, Yildiz S, Bonifacio JP, Niu C, Williams N, Francois P, Schwerk N, Schöning J, Carlens J, Viemann D, Hugues S, Schmolke M. Influenza A viruses limit NLRP3-NEK7-complex formation and pyroptosis in human macrophages. EMBO Rep. 2020;21(12):e50421

Brinkert K, Hedtfeld S, Burhop A, Gastmeier R, Gad P, Wedekind D, Kloth C, Rothschuh J, Lachmann N, Hetzel M, Jirmo AC, Lopez-Rodriguez E, Brandenberger C, Hansen G, Schambach A, Ackermann M, Tümmler B, Munder A. Rescue from Pseudomonas aeruginosa airway infection via stem cell transplantation. Mol.Ther. 2021;29(3):1324-1334

Cramer N, Fischer S, Hedtfeld S, Dorda M, Tümmler B. Intraclonal competitive fitness of longitudinal cystic fibrosis Pseudomonas aeruginosa airway isolates in liquid cultures. Environ.Microbiol. 2020;22(7):2536-2549

Dedieu C, Albert MH, Mahlaoui N, Hauck F, Hedrich C, Baumann U, Warnatz K, Roesler J, Speckmann C, Schulte J, Fischer A, Blanche S, von Bernuth H, Kühl JS. Outcome of chronic granulomatous disease - Conventional treatment vs stem cell transplantation. Pediatr.Allergy Immunol. 2021;32(3):576-585

Dingemann C, Brendel J, Wenskus J, Pirr S, Schukfeh N, Ure B, Reinshagen K. Low gestational age is associated with less anastomotic complications after open primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. BMC Pediatr. 2020;20(1):267

Dingemann C, Eaton S, Aksnes G, Bagolan P, Cross KM, De Coppi P, Fruithof J, Gamba P, Goldschmidt I, Gottrand F, Pirr S, Rasmussen L, Sfeir R, Slater G, Suominen J, Svensson JF, Thorup JM, Tytgat SHAJ, van der Zee DC, Wessel L, Widenmann-Grolig A, Wijnen R, Zetterquist W, Ure BM. ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Long-Gap Esophageal Atresia: Perioperative, Surgical, and Long-Term Management. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;

Dipl-Biol AH, Happle C, Grychtol RM, Skuljec J, Busse M, Dalüge K, Obernolte H, Sewald K, Braun A, Meyer-Bahlburg A, Hansen G. Regulatory B cells control airway hyperreactivity and lung remodeling in a murine asthma model. J.Allergy Clin.Immunol. 2020;

Dona D, Torres Canizales J, Benetti E, Cananzi M, De Corti F, Calore E, Hierro L, Ramos Boluda E, Melgosa Hijosa M, Garcia Guereta L, Perez Martinez A, Barrios M, Costa Reis P, Teixeira A, Lopes MF, Kalicinski P, Branchereau S, Boyer O, Debray D, Sciveres M, Wennberg L, Fischler B, Barany P, Baker A, Baumann U, Schwerk N, Nicastro E, Candusso M, Toporski J, Sokal E, Stephenne X, Lindemans C, Miglinas M, Rascon J, Jara P, ERN TransplantChild. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: Early impact on activity and healthcare. Clin.Transplant. 2020;34(10):e14063

Dopfer C, Wetzke M, Zychlinsky Scharff A, Mueller F, Dressler F, Baumann U, Sasse M, Hansen G, Jablonka A, Happle C. COVID-19 related reduction in pediatric emergency healthcare utilization - a concerning trend. BMC Pediatr. 2020;20(1):427

Fischer S, Dethlefsen S, Klockgether J, Tümmler B. Phenotypic and Genomic Comparison of the Two Most Common ExoU-Positive Pseudomonas aeruginosa Clones, PA14 and ST235. mSystems 2020;5(6):20-20

Fortmann I, Marissen J, Siller B, Spiegler J, Humberg A, Hanke K, Faust K, Pagel J, Eyvazzadeh L, Brenner K, Roll C, Pirr S, Viemann D, Stavropoulou D, Henneke P, Tröger B, Körner T, Stein A, Derouet C, Zemlin M, Wieg C, Rupp J, Herting E, Göpel W, Hartel C. Lactobacillus Acidophilus/Bifidobacterium Infantis Probiotics Are Beneficial to Extremely Low Gestational Age Infants Fed Human Milk. Nutrients 2020;12(3):E850 [pii]

Fortmann I, Marissen J, Siller B, Spiegler J, Humberg A, Hanke K, Faust K, Pagel J, Eyvazzadeh L, Brenner K, Roll C, Pirr S, Viemann D, Stavropoulou D, Henneke P, Tröger B, Körner T, Stein A, Derouet C, Zemlin M, Wieg C, Rupp J, Herting E, Göpel W, Härtel C. Lactobacillus Acidophilus/Bifidobacterium Infantis Probiotics Are Beneficial to Extremely Low Gestational Age Infants Fed Human Milk. Nutrients 2020;12(3):

Frauchiger BS, Carlens J, Herger A, Moeller A, Latzin P, Ramsey KA. Multiple breath washout quality control in the clinical setting. Pediatr.Pulmonol. 2021;56(1):105-112

Gingele S, Pul R, Sardari M, Borbor M, Henkel F, Moellenkamp TM, Gudi V, Happle C, Grychtol R, Habener A, Hansen G, Hermann DM, Stangel M, Kleinschnitz C, Skuljec J. FoxP3 deficiency causes no inflammation or neurodegeneration in the murine brain. J.Neuroimmunol. 2020;342:577216

Götzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, Lanaspa M, Lancella L, Calo Carducci FI, Gabrovska N, Velizarova S, Prunk P, Osterman V, Krivec U, Lo Vecchio A, Shingadia D, Soriano-Arandes A, Melendo S, Lanari M, Pierantoni L, Wagner N, L'Huillier AG, Heininger U, Ritz N, Bandi S, Krajcar N, Roglic S, Santos M, Christiaens C, Creuven M, Buonsenso D, Welch SB, Bogyi M, Brinkmann F, Tebruegge M, ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child.Adolesc.Health. 2020;4(9):653-661

Griese M, Köhler M, Witt S, Sebah D, Kappler M, Wetzke M, Schwerk N, Emiraliogl u N, Kiper N, Kronfeld K, Ruckes C, Rock H, Anthony G, Seidl E. Prospective evaluation of hydroxychloroquine in pediatric interstitial lung diseases: Study protocol for an investigator-initiated, randomized controlled, parallel-group clinical trial. Trials 2020;21(1):307

Haake K, Wüstefeld T, Merkert S, Lüttge D, Göhring G, Auber B, Baumann U, Lachmann N. Human STAT1 gain-of-function iPSC line from a patient suffering from chronic mucocutaneous candidiasis. Stem Cell.Res. 2020;43:101713

Hagner M, Albrecht M, Guerra M, Braubach P, Halle O, Zhou-Suckow Z, Butz S, Jonigk D, Hansen G, Schultz C, Dittrich AM, Mall MA. IL-17A from innate and adaptive lymphocytes contributes to inflammation and damage in cystic fibrosis lung disease. Eur.Respir.J. 2020;

Hahn K, Pollmann L, Nowak J, Nguyen AHH, Haake K, Neehus AL, Waqas SFH, Pessler F, Baumann U, Hetzel M, Casanova JL, Schulz A, Bustamante J, Ackermann M, Lachmann N. Human Lentiviral Gene Therapy Restores the Cellular Phenotype of Autosomal Recessiv Complete IFN-gammaR1 Deficiency. Mol. Ther.Methods Clin.Dev. 2020;17:785-795

Härtel C, Faust K, Fortmann I, Humberg A, Pagel J, Haug C, Kühl R, Bohnhorst B, Pirr S, Viemann D, Simon A, Zemlin M, Poralla S, Müller A, Köstlin-Gille N, Gille C, Heckmann M, Rupp J, Herting E, Göpel W. Sepsis related mortality of extremely low gestational age newborns after the introduction of colonization screening for multi-drug resistant organisms. Antimicrob.Resist Infect.Control. 2020;9(1):144

Härtel C, Spiegler J, Fortmann I, Astiz M, Oster H, Siller B, Viemann D, Keil T, Banaschewski T, Romanos M, Herting E, Göpel W. Breastfeeding for 3 Months or Longer but Not Probiotics Is Associated with Reduced Risk for Inattention/Hyperactivity and Conduct Problems in Very-Low-Birth-Weight Children at Early Primary School Age. Nutrients 2020;12(11):E3278

Horn S, Minden K, Speth F, Schwarz T, Dressler F, Grösch N, Haas JP, Hinze C, Horneff G, Hospach A, Kallinich T, Klotsche J, Köstner K, Meisel C, Niewerth M, Oommen PT, Schütz C, Weller-Heinemann F, Unterwalder N, Sengler C. Myositis-specific autoantibodies and their associ-

ated phenotypes in juvenile dermatomyositis: data from a German cohort. Clin.Exp.Rheumatol. 2020;

Humberg A, Spiegler J, Fortmann MI, Zemlin M, Marissen J, Swoboda I, Rausch TK, Herting E, Göpel W, Härtel C, German Neonatal Network (GNN). Surgical necrotizing enterocolitis but not spontaneous intestinal perforation is associated with adverse neurological outcome at school age. Sci.Rep. 2020;10(1):2373

Ius F, Aburahma K, Boethig D, Salman J, Sommer W, Draeger H, Poyanmehr R, Avsar M, Siemeni T, Bobylev D, Optenhoefel J, Wiesner O, Greer M, Schwerk N, Hoeper MM, Welte T, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G, Gottlieb J, Tudorache I. Long-term outcomes after intraoperative extracorporeal membrane oxygenation during lung transplantation. J.Heart Lung Transplant. 2020;39(9):915-925

Ius F, Müller C, Sommer W, Verboom M, Hallensleben M, Salman J, Siemeni T, Kühn C, Avsar M, Bobylev D, Poyanmehr R, Erdfelder C, Böthig D, Carlens J, Bayir L, Hansen G, Blasczyk R, Falk C, Tecklenburg A, Haverich A, Tudorache I, Schwerk N, Warnecke G. Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol. Pediatr.Pulmonol. 2020;55(3):754-764

Ius F, Salman J, Knoefel AK, Sommer W, Nakagiri T, Verboom M, Siemeni T, Poyanmehr R, Bobylev D, Kuehn C, Avsar M, Erdfelder C, Hallensleben M, Boethig D, Hecker H, Schwerk N, Mueller C, Welte T, Falk C, Preissler G, Haverich A, Tudorache I, Warnecke G. Increased frequency of CD4(+) CD25(high) CD127(low) T cells early after lung transplant is associated with improved graft survival - a retrospective study. Transpl.Int. 2020;33(5):503-516

Jirmo AC, Busse M, Happle C, Skuljec J, Dalüge K, Habener A, Grychtol R, DeLuca DS, Breiholz OD, Prinz I, Hansen G. IL-17 regulates DC migration to the peribronchial LNs and allergen presentation in experimental allergic asthma. Eur.J.Immunol. 2020;50(7):1019-1033

Jirmo AC, Rossdam C, Grychtol R, Happle C, Gerardy-Schahn R, Buettner FFR, Hansen G. Differential expression patterns of glycosphingolipids and C-type lectin receptors on immune cells in absence of functional regulatory T cells. Immun.Inflamm.Dis. 2020;8(4):512-522

Joean O, Thiele T, Schütz K, Schwerk N, Sedlacek L, Kalsdorf B, Baumann U, Stoll M. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: a report of cosmopolitan microbial migration and an analysis of best management practices. BMC Infect.Dis. 2020;20(1):678

Kaireit TF, Kern A, Voskrebenzev A, Pöhler GH, Klimes F, Behrendt L, Gutberlet M, Moher-Alsady T, Dittrich AM, Wacker F, Hohlfeld J, Vogel-Claussen J. Flow Volume Loop and Regional Ventilation Assessment Using Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL) MRI: Comparison With (129) Xenon Ventilation MRI and Lung Function Testing. J.Magn.Reson.Imaging 2021;53(4):1092-1105

Kozyra EJ, Pastor VB, Lefkopoulos S, Sahoo SS, Busch H, Voss RK, Erlacher M, Lebrecht D, Szvetnik EA, Hirabayashi S, Pasauliene R, Pedace L, Tartaglia M, Klemann C, Metzger P, Boerries M, Catala A, Hasle H, de Haas V, Kallay K, Masetti R, De Moerloose B, Dworzak M, Schmugge M, Smith O, Stary J, Mejstrikova E, Ussowicz M, Morris E, Singh P, Collin M, Derecka M, Göhring G, Flotho C, Strahm B, Locatelli F, Niemeyer CM, Trompouki E, Wlodarski MW, European Working Group of MDS in Childhood (EWOG-MDS). Synonymous GATA2 mutations result in selective loss of mutated RNA and are common in patients with GATA2 deficiency. Leukemia 2020;34(10):2673-2687

Krüger R, Baumann U, Borte S, Kölsch U, Lorenz MR, Keller B, Harder I, Warnatz K, Ehl S, Schwarz K, Wahn V, von Bernuth H. Impaired polysaccharide responsiveness without agammaglobulinaemia in three patients with hypomorphic mutations in Bruton Tyrosine Kinase-No detection by newborn screening for primary immunodeficiencies. Scand.J.Immunol. 2020;91(1):e12811

Kuntz M, Kohlfürst DS, Feiterna-Sperling C, Krüger R, Baumann U, Buchtala L, Elling R, Grote V, Hübner J, Hufnagel M, Kaiser-Labusch P, Liese J, Otto EM, Rose MA, Schneider C, Schuster V, Seidl M, Sommerburg O, Vogel M, von Bernuth H, Weiss M, Zimmermann T, Nieters A, Zenz W, Henneke P, NTMkids Consortium. Risk Factors for Complicated Lymphadenitis Caused by Nontuberculous Mycobacteria in Children. Emerg.Infect.Dis. 2020;26(3):579-586

Langer F, Werlein C, Soudah B, Schwerk N, Jonigk D. Nichtneoplastische Lungenerkrankungen des Säuglings und Kindesalters. Pathologe 2021;42(1):25-34

Liebig K, Boelke M, Grund D, Schicht S, Springer A, Strube C, Chitimia-Dobler L, Dobler G, Jung K, Becker S. Tick populations from endemic and non-endemic areas in Germany show differential susceptibility to TBEV. Sci.Rep. 2020;10(1):15478-020-71920-z

Liu B, Lindner P, Jirmo AC, Maus U, Illig T, DeLuca DS. A comparison of curated gene sets versus transcriptomics-derived gene signatures for detecting pathway activation in immune cells. BMC Bioinformatics 2020;21(1):28

Maccari ME, Fuchs S, Kury P, Andrieux G, Vökl S, Bengsch B, Lorenz MR, Heeg M, Rohr J, Jägle S, Castro CN, Gross M, Warthorst U, König C, Fuchs I, Speckmann C, Thalhammer J, Kapp FG, Seidel MG, Dückers G, Schönberger S, Schütz C, Führer M, Kobbe R, Holzinger D, Klemann C, Smisek P, Owens S, Horneff G, Kolb R, Naumann-Bartsch N, Miano M, Staniek J, Rizzi M, Kalina T, Schneider P, Erxleben A, Backofen R, Ekici A, Niemeyer CM, Warnatz K, Grimbacher B, Eibel H, Mackensen A, Frei AP, Schwarz K, Boerries M, Ehl S, Rensing-Ehl A. A distinct CD38+CD45RA+ population of CD4+, CD8+, and double-negative T cells is controlled by FAS. J.Exp.Med. 2021;218(2):

Meerburg JJ, Hartmann IJC, Goldacker S, Baumann U, Uhlmann A, Andrinopoulou ER, Kemner V/D Corput MPC, Warnatz K, Tiddens HAWM. Analysis of Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease Using Two Scoring Systems for Computed Tomography Scans-A Retrospective Cohort Study. Front.Immunol. 2020;11:589148

Minso R, Schulz A, Dopfer C, Alfeis N, Barneveld AV, Makartian-Gyulumyan L, Hansen G, Junge S, Müller C, Ringshausen FCC, Sauer-Heilborn A, Stanke F, Stolpe C, Tamm S, Welte T, Dittrich AM, Tümmler B. Intestinal current measurement and nasal potential difference to make a diagnosis of cases with inconclusive CFTR genetics and sweat test. BMJ Open Respir.Res. 2020;7(1):

Möhn N, Bruni E, Schröder A, Frömmel S, Gueler F, Vieten G, Prinz I, Kuebler JF, Petersen C, Klemann C. Synthetic retinoid AM80 inhibits IL-17 production of gamma delta T cells and ameliorates biliary atresia in mice. Liver Int. 2020;40(12):3031-3041

Müller F, Hummers E, Hillermann N, Dopfer C, Jablonka A, Friede T, Simmenroth A, Wetzke M. Factors Influencing the Frequency of Airway Infections in Underage Refugees: A Retrospective, Cross Sectional Study. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(18):

Pirr S, Peter C. Home oxygen therapy after hospital discharge. Semin.Fetal.Neonatal Med. 2020;25(2):101082

Prenzel F, Harfst J, Schwerk N, Ahrens F, Rietschel E, Schmitt-Grohe S, Rubak SML, Poplawska K, Baden W, Vogel M, Hollizeck S, Ley-Zaporozhan J, Brasch F, Reu S, Griese M, LIP/FB-Kids-Lung-Registry Study Group. Lymphocytic interstitial pneumonia and follicular bronchiolitis in children: A registry-based case series. Pediatr.Pulmonol. 2020;55(4):909-917

Prinz N, Wosniok J, Staab D, Ballmann M, Dopfer C, Regenfuß N, Rosenecker J, Schramm D, W RH, Nährlich L. Glukosetoleranz bei Patienten mit zystischer Fibrose - Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose Register. Klin.Padiatr. 2020;232(4):210-216

Pust MM, Wiehlmann L, Davenport C, Rudolf I, Dittrich AM, Tümmler B. The human respiratory tract microbial community structures in healthy and cystic fibrosis infants. NPJ Biofilms Microbiomes 2020;6(1):61

Ravens S, Fichtner AS, Willers M, Torkornoo D, Pirr S, Schöning J, Deseke M, Sandrock I, Bubke A, Wilharm A, Dodoo D, Egyir B, Flanagan KL, Steinbrück L, Dickinson P, Ghazal P, Adu B, Viemann D, Prinz I. Microbial exposure drives polyclonal expansion of innate gamma-delta T cells immediately after birth. Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(31):18649-18660

Schamschula E, Hagmann W, Assenov Y, Hedtfeld S, Farag AK, Roesner LM, Wiehlmann L, Stanke F, Fischer S, Risch A, Tümmler B. Immunotyping of clinically divergent p.Phe508del homozygous monozygous cystic fibrosis twins. J.Cyst Fibros 2021;20(1):149-153

Schukfeh N, Elyas A, Viemann D, Ure BM, Froemmel S, Park JK, Kuebler JF, Vieten G. Phenotypic Switch of Human Peritoneal Macrophages during Childhood. Eur.J.Pediatr.Surg. 2021;31(1):86-94

Seidl E, Carlens J, Schwerk N, Wetzke M, Marczak H, Lange J, Krenke K, Mayell SJ, Escribano A, Seidenberg J, Ahrens F, Hebestreit H, Nährlich L, Sismanlar T, Aslan AT, Snijders D, Ullmann N, Kappler M, Griese M. Persistent tachypnea of infancy: Follow up at school age.

Pediatr.Pulmonol. 2020;55(11):3119-3125

Shai S, Perez-Becker R, Andres O, Bakhtiar S, Bauman U, von Bernuth H, Classen CF, Duckers G, El-Helou SM, Gangfuss A, Ghosh S, Grimbacher B, Hauck F, Hoenig M, Husain RA, Kindle G, Kipfmueller F, Klemann C, Kruger R, Lainka E, Lehmberg K, Lohrmann F, Morbach H, Naumann-Bartsch N, Oommen PT, Schulz A, Seidemann K, Speckmann C, Sykora KW, von Kries R, Niehues T. Incidence of SCID in Germany from 2014 to 2015 an ESPED* Survey on Behalf of the API*** Erhebungseinheit fur Seltene Padiatrische Erkrankungen in Deutschland (German Paediatric Surveillance Unit) ** Arbeitsgemeinschaft Padiatrische Immunologie. J.Clin.Immunol. 2020;40(5):708-717

Stahl M, Joachim C, Kirsch I, Uselmann T, Yu Y, Alfeis N, Berger C, Minso R, Rudolf I, Stolpe C, Bovermann X, Liboschik L, Steinmetz A, Tennhardt D, Dörfler F, Röhmel J, Unorji-Frank K, Ruckes-Nilges C, von Stoutz B, Naehrlich L, Kopp MV, Dittrich AM, Sommerburg O, Mall MA. Multicentre feasibility of multiple-breath washout in preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. ERJ Open Res. 2020;6(4):

Tewes S, Hensen B, Jablonka A, Gawe D, Kastikainen M, Happle C, Carlens J, Berthold LD, Wacker F. Tuberculosis screening during the 2015 European refugee crisis. BMC Public Health 2020;20(1):200

Theilmann W, Brandt C, Bohnhorst B, Winstroth AM, Das AM, Gramer M, Kipper A, Kalesse M, Löscher W. Hydrolytic biotransformation of the bumetanide ester prodrug DIMAEB to bumetanide by esterases in neonatal human and rat serum and neonatal rat brain-A new treatment strategy for neonatal seizures?. Epilepsia 2021;62(1):269-278

Trendelenburg V, Blumchen K, Bellach J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Holzhauser T, Röder M, Niggemann B, Beyer K. Peanut oral immunotherapy protects patients from accidental allergic reactions to peanut. J.Allergy Clin.Immunol.Pract. 2020;8(7):2437

van de Ven AAJM, Alfaro TM, Robinson A, Baumann U, Bergeron A, Burns SO, Condliffe AM, Fevang B, Gennery AR, Haerynck F, Jacob J, Jolles S, Malphettes M, Meignin V, Milota T, van Montfrans J, Prasse A, Quinti I, Renzoni E, Stolz D, Warnatz K, Hurst JR. Managing Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders: e-GLILDnet International Clinicians Survey. Front.Immunol. 2020;11:606333

Waitz M, Engel C, Schloesser R, Rochwalsky U, Meyer S, Larsen A, Hoffmann P, Zemlin M, Bohnhorst B, Peter C, Hoppenz M, Pabst T, Zimmer KP, Franz AR, Haertel C, Frieauff E, Sandkötter J, Masjosthusmann K, Deindl P, Singer D, Heidkamp M, Schmidt A, Ehrhardt H. Application of two different nasal CPAP levels for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants-"The OPTTIMMAL-Trial"-Optimizing PEEP To The IMMAture Lungs: study protocol of a randomized controlled trial. Trials 2020;21(1):822

Weckmann M, Thiele D, Liboschik L, Bahmer T, Pech M, Dittrich AM, Fuchs O, Happle C, Schaub B, Ricklefs I, Rabe KF, von Mutius E, Hansen G, König IR, Kopp MV, ALLIANCE Study Group. Cytokine levels in children and adults with wheezing and asthma show specific patterns of variability over time. Clin.Exp.Immunol. 2021;204(1):152-164

Westphal C, Görlich D, Kampmeier S, Herzog S, Braun N, Hitschke C, Mellmann A, Peters G, Kahl BC, Staphylococcal CF Study Group. Antibiotic Treatment and Age Are Associated With Staphylococcus aureus Carriage Profiles During Persistence in the Airways of Cystic Fibrosis Patients. Front.Microbiol. 2020;11:230

Willers M, Ulas T, Völlger L, Vogl T, Heinemann AS, Pirr S, Pagel J, Fehlhaber B, Halle O, Schöning J, Schreek S, Löber U, Essex M, Hombach P, Graspeuntner S, Basic M, Bleich A, Cloppenborg-Schmidt K, Künzel S, Jonigk D, Rupp J, Hansen G, Förster R, Baines JF, Härtel C, Schultze JL, Forslund SK, Roth J, Viemann D. S100A8 and S100A9 are Important for Postnatal Development of Gut Microbiota and Immune System in Mice and Infants. Gastroenterology 2020;159(6):2130-2145.e5

Zychlinsky Scharff A, Schwerk N, Baumann U, Burmester H, Carlens J, Dopfer C, Grewendorf S, Mueller C, Schütz K, Voelker M, Hansen G, Happle C, Wetzke M. An apple a day won't keep the doctor away: presentation, treatment, and outcome in pediatric apple aspirations. Pediatr.Pulmonol. 2020;55(7):1697-1704

Übersichtsarbeiten

Laws HJ, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Christopeit M, Hecht J, Heininger U, Hilgendorf I, Kern W, Kling K, Kobbe G, Kulper W, Lehrn-

becher T, Meisel R, Simon A, Ullmann A, de Wit M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Standigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hamatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020;63(5):588-644

Lee C, Klockgether J, Fischer S, Trcek J, Tümmler B, Römling U. Why? - Successful Pseudomonas aeruginosa clones with a focus on clone C. FEMS Microbiol.Rev. 2020;44(6):740-762

Pirr S, Viemann D. Host Factors of Favorable Intestinal Microbial Colonization. Front.Immunol. 2020;11:584288

Ring AM, Carlens J, Bush A, Castillo-Corullon S, Fasola S, Gaboli MP, Griese M, Koucky V, La Grutta S, Lombardi E, Proesmans M, Schwerk N, Snijders D, Nielsen KG, Buchvald F. Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease. Eur.Respir.Rev. 2020;29(157):

Ringshausen FC, Hellmuth T, Dittrich AM. Was ist gesichert in der Therapie der Mukoviszidose?. Internist (Berl) 2020;61(12):1212-1229

Tümmler B. Molecular epidemiology in current times. Environ.Microbiol. 2020;22(12):4909-4918

Viemann D. S100-Alarmins Are Essential Pilots of Postnatal Innate Immune Adaptation. Front.Immunol. 2020;11:688

Abstracts

2020 wurden 5 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreis

Lachmann, Nico (Prof. Dr.): ERC Starting Grant

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hansen, Gesine (Prof. Dr.): Alexander von Humboldt-Professur, Deutschland, Mitglied; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Mitglied; Schriftleitung, Monatsschrift Kinderheilkunde, Deutschland, Editorial Board – Mitglied

Lachmann, Nico (Prof. Dr.): REBIRTH Executive Board Member, Deutschland, Mitglied

Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. Axel Haverich

Tel.: 0511-532 6580 • E-Mail: Haverich.Axel@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kliniken-und-spezialzentren/httg

Keywords: ARISE, BREATH, Chirurgie, Cortiss, CrossBItt, ESPOIR, Experimentelle Forschung, HTTG, Klinische Forschung, LEBAO, Medimplant, NIFE, DFG, Excellenzcluster REBIRTH, Prävention, REBIRTH aktiv,

Forschungsprofil

Die auf drei Standorte verteilte experimentelle Forschung der HTTG-Chirurgie befasst sich mit klinisch relevanten Fragestellungen im Bereich der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, der Transplantation von allogenen und xenogenen Organen und Geweben, der Entwicklung funktionalisierter Implantate - mit einem besonderen Schwerpunkt auf der Vermeidung von Implantatinfektionen - und der regenerativen Medizin.

Das klinische Lungentransplantationsprogramm, genauso wie innovative Beatmungsmethoden und neue Technologien der ex vivo Organperfusion und -therapie bilden entscheidende Bausteine des unterdessen für eine dritte Förderphase bis 2023 verlängerten Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). Im Rahmen von BREATH werden innovative Konzepte zur Toleranzinduktion, zur Xenotransplantation und zur (ex vivo) Regeneration erkrankter Lungen entwickelt. Weitere Forschungsinhalte sind die stammzellbasierten Wirkstoffforschung und die Therapie erblicher Lungenerkrankungen, wie z.B. der Mukoviszidose, der Ciliären Dyskinesie (PCD) oder der pulmonalen arteriellen Hypertension, sowie die Entwicklung einer (bio)artifiziellen Lunge.

Forschungsschwerpunkte in den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) liegen vor allem im Bereich der Stammzellforschung, insbesondere auf der Verwendung der so genannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) für die Entschlüsselung von Krankheitsmechanismen, für die Entwicklung regenerativer Wirkstoffe und für zellbasierte Therapien. Eine weltweit führende Rolle spielt das LEBAO bei „Up-Scaling-Technologien", der optimierten Produktion von Stammzellen und daraus differenzierten kardiovaskulären Zellen, Lungenzellen und auch Blutzellen in klinischem Maßstab. Des Weiteren hat auch das Tissue Engineering von Herzklappen, Blutgefäßen und Herzmuskel eine lange Tradition im LEBAO. Während die im LEBAO entwickelten mitwachsenden Herzklappen schon vor Jahren den Weg in die routinemäßige klinische Anwendung gefunden haben, sind unterdessen auch erste klinische Anwendungen unserer über die letzten 20 Jahre entwickelten Zell-basierten Therapiekonzepte für Herzerkrankungen in Sichtweite.

Einen besonders interdisziplinären Charakter hat die Implantatforschung der HTTG-Chirurgie, welche die Entwicklung neuartiger kardiovaskulärer Implantate und einer Biohybridlunge, genauso wie die Entwicklung antiinfektiöser Oberflächen, z.B. unter Verwendung von Bakteriophagen, zum Ziel hat.

Der dritte Standort der experimentellen Forschung der HTTG ist das Niedersächsischen Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE), in dem seit 2016 mehrere unserer Forschergruppen eine Heimat gefunden haben. In Zusammenarbeit vor allem mit anderen chirurgischen Disziplinen sowie Naturwissenschaftlern und Ingenieuren der Leibniz-Universität und des Laserzentrums Hannover werden hier biohybride Implantate entwickelt und damit verbundene Themenbereiche wie z.B. die Biokompatibilität von Implantaten und die Bildung und Vermeidung von Biofilmen untersucht, sowie neue Bildgebungsverfahren entwickelt. Große Bedeutung wird hier zukünftig auch die Entwicklung unterschiedlicher ex vivo Therapien, z.B. die Behandlung von Infektionen mit

multiresistenten bakteriellen Infektionen oder die Hochdosis-Chemotherapie von Tumoren, im sogenannten „Organ Care System" erlangen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

STANDARDISIERTE 3-DIMENSIONALE OP-PLANUNG VOR LUNGENSCHLAGADERKLAPPENERSATZ: KÜRZERE OP-ZEITEN UND NIEDRIGE MORBIDITÄT

Das wiederholte Öffnen des Brustkorbes steigert das Risiko für Komplikationen bei herzchirurgischen Eingriffen. Davon betroffen sind besonders Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die sich im Laufe ihres Lebens häufig multiplen Eingriffen unterziehen müssen.

Der Einzug der modernen Computertomographie (CT) in die Klinik, sowie die sich immer weiter entwickelnden Möglichkeiten des Postprocessing von 3-dimensionalen Bilddaten, erlauben es den Chirurgen heutzutage jedoch den Eingriff am Herzen immer besser zu planen, z.B. unter Hilfe von ausgedruckten Modellen und 3D-Simulationen. Vergleichende Studien zu dem Stellenwert erweiterter präoperativer Bildgebung sind jedoch selten und werden durch schwer zu vergleichende Patientenkollektive zusätzlich beschränkt.

Am Beispiel der Fallot`schen Tetralogie, dem häufigsten Herzfehler mit Blausucht, hat der Bereich Angeborene Herzfehler der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, die Bedeutung einer standardisierten präoperativen Bildgebung jetzt in einer kürzlich veröffentlichen Studie untersucht. Dieser Herzfehler wurde wegen seiner relativen Häufigkeit und der sehr oft nötigen Eingriffe an der Lungenschlagaderklappe (Pulmonalklappe) ausgesucht, um ein möglichst homogenes Patientengut untersuchen zu können.

In die retrospektive Analyse einbezogen wurden alle Patienten mit korrigierter Fallot`scher Tetralogie (ToF), die in den Jahren 2012-2017 vor dem Pulmonalklappenersatz ein CT erhalten hatten sowie alle ToF-Patienten eines Jahres, die nach einem neu etablierten 3-stufigen Planungsalgorithmus präoperativ mittels CT untersucht worden waren.

Three-step preoperative sequential planning

Die mehrstufige präoperative Planung betrifft drei kritische Phasen während jeder Herz-Lungen-Maschinen-Operation.

1) Der erste Schritt ist dabei das mediastinale Re-Entry, also die erneute Eröffnung des Brustkorbes durch das Brustbein hindurch. Hier sind insbesondere Verwachsungen von Blutgefäßen oder Herzbeutel mit der Hinterwand des Brustbeines von großer Bedeutung, da sie zu schweren Blutverlusten im Falle einer akzidentellen Verletzung führen können.
2) Die zweite wichtige Phase betrifft die Etablierung einer extrakorporalen Zirkulation durch Kanülierung der aufsteigenden Körperschlagader sowie der rechten Vorkammer.
3) Der dritte Schritt ist die Planung des speziellen kardialen Eingriffes, hier dem Ersatz der Lungenschlagaderklappe durch eine zellfreie menschliche Spenderherzklappe.

Die Bildverarbeitung erfolgte mit einer kommerziell verfügbaren Standardsoftware (Osirix MD). Es wurden für jeden der drei oben beschriebenen Schritte CT-basierte 3D-Rekonstruktionen erzeugt, die zusätzlich durch 360° Loops des jeweiligen Op-Gebietes um die Längsachse ergänzt wurden, um den Op-Team die jeweilige patientenspezifische Anatomie ausgiebig präoperativ zu demonstrieren.

Die Abbildungen 1-3 geben am Beispiel eines 27-jährigen Patienten die einzelnen Planungsschritte wieder. Studienresultate und klinische Konsequenzen Insgesamt wurden die klinischen Verläufe von 14 Patienten mit Fallot`scher Tetralogie und der oben beschriebenen aufwendigen präoperativen Planung mit 68 Patienten verglichen, bei denen die Bildgebung nach bisherigem Klinikstandard genutzt worden war. Die beiden Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich Alter, Art der Diagnosen und Nebendiagnosen sowie der Anzahl vorangegangener Herzoperationen bzw. Herzkatheterinterventionen.

Bei der Gruppe mit der standardisierten dreistufigen Op-Planung zeigte sich eine statistisch signifikante Verkürzung der Op-Zeiten als auch der postoperativen Liegedauer und somit eine Verringerung der Patientenmorbidität.

Als direkte Folge dieser Studie, die wesentlich durch Paulo Ferraz Cavalcanti während seiner 12-monatigen Tätigkeit in der HTTG vorangebracht wurde, wurde die präoperative

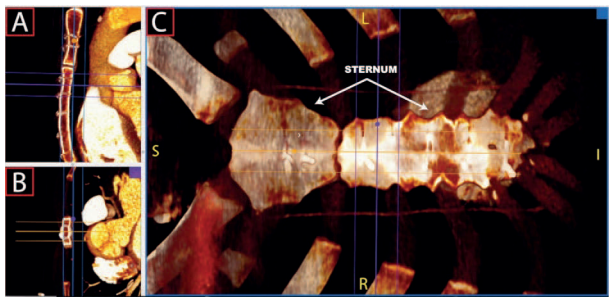


Abb. 1: Der erste Schritt jeder Herzoperation ist die Eröffnung des Brustkorbes, welches insbesondere nach mehrfachen vorangegangenen Operationen risikoreich sein kann. Die 3D-Darstellung zeigt die räumliche Zuordnung der wichtigen intrathorakalen Strukturen zu dem zu durchtrennenden Brustbein aus der Sicht des Operateurs am Op-Tisch, wo er in der Regel seitlich zu dem Patienten auf dessen rechten Seite steht. (Sternum - Brustbein)

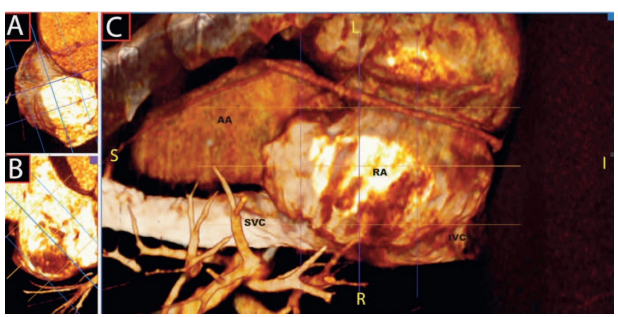


Abb. 2: Schritt 2 - Etablierung der Herz-Lungen-Maschine durch arterielle Kanülierung, meist der aufsteigenden Körperschlagader, und durch Kanülierung der rechten Vorkammer mit ein oder 2 venösen Kanülen. (AA-aufsteigende Körperschlagader (Aorta ascendens), RA – rechter Vorhof, SVC – obere Hohlvene)

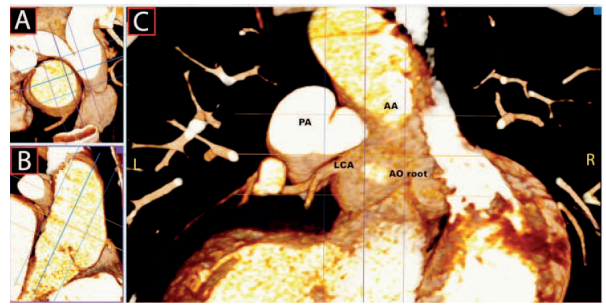


Abb. 3: Darstellung der prozedurspezifischen Anatomie, hier der Lungenschlagaderklappe mit ihren engen Lagebeziehungen insbesondere zu der linken Herzkranzarterie. Gerade bei der Fallot`schen Tetralogie gibt es häufig zusätzlich Varianten der Koronarursprünge –und verläufe. (AA-aufsteigende Körperschlagader (Aorta ascendens), AO-root- Aortenwurzel, PA- Lungenschlagader, LCA- linker Herzkranzarterienhaupstamm)

Bildgebung vor Re-Eingriffen bei allen Patienten mit angeborenen Herzfehlern auf solch eine standardisierte Eingriffsplanung umgestellt. Mittlerweile beherrschen alle ärztlichen Kollegen die Erstellung dieser 3D-Modellierungen und neue Mitarbeiter werden sofort darin eingewiesen. Jeden Morgen erfolgt gemeinsam mit Kollegen aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin die Demonstration aller aktuellen Befunde der zu operierenden Patienten des jeweiligen Tages einschließlich der 3D-Anatomie zu den oben beschriebenen chirurgischen Schritten.

Zusammengefasst führt die bildliche Darstellung aus der Perspektive des Operateurs zu einer Erhöhung der Patientensicherheit. Durch die genaue räumliche Zuordnung kann der Chirurg individuell gefährliche Aspekte der Operation erkennen und praktikable Lösungen gedanklich vorbereiten. Dies stellt auch einen enormen Fortschritt für die Ausbildung junger Herzchirurgen bei seltenen und sehr komplexen Herzfehlern dar.

» Projektleitung: Horke, Alexander (Dr.); Ferraz Cavalcanti, Paulo (Dr.); Sarikouch, Samir (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

EASE (Early Surgical Exposure and Assessment) - Chirurgische Trainingsmodule nach dem "Deliberate Practice" Prinzip
» Projektleitung: Martens, Andreas (Prof. Dr.)

INTERNATIONAL MULTICENTER REGISTRY ON EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT (ECLS) AND LUNG TRANSPLANTATION
» Projektleitung: Ius, Fabio (Dr.)

Lympatisches System des Thorax
» Projektleitung: Iablonskii, Pavel

Beating Heart Aortic Arch Surgery - Improving Techniques and Outcomes
» Projektleitung: Martens, Andreas (Prof. Dr.)

Leuchtturmprojekt: Pulmonalklappenersatz bei angeborenen Herzfehlern: Kürzere OP-Zeiten und niedrige Morbidität durch 3-D OP-Planung
» Projektleitung: Horke, Alexander (Dr.)

4D Flow MRT bei TE -Klappe
» Projektleitung: Cvitkovic, Tomislav

Zerebrale Protektion in der Aortenbogenchirurgie - Perfusionstechniken
» Projektleitung: Martens, Andreas (Prof. Dr.)

Morphologische Ergebnisse nach Frozen Elephant Trunk (FET) Operation - Remodelling, Komplikationen und Nachbehandlungen
» Projektleitung: Martens, Andreas (Prof. Dr.)

A randomized prospective multicenter trial for stroke prevention by prophylactic surgical closure of the left atrial appendage in patients undergoing aortic bioprosthetic surgery Short title: Left Atrial Appendage CLOSURE for the prevention of thromboembolisms in patients undergoing aortic bioprosthesis surgery.
» Projektleitung: Cebotari, Serghei (Prof. Dr.); Förderung: Varsinais-Suomen Sairaanhoitopiirin Hospital Finland

Aktive Implantat-Technologien sowie Herzunterstützungssysteme
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Analyse der Phagen in Bezug zu der Lungenkrankheit COVID/ Transplantation
» Projektleitung: Salman, Jawad (Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Anschubfinanzierung CORE 100 Advanced Clinician Scientist Programm
» Projektleitung: Sarikouch, Samir (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen. Subprojekt: Artificial Lung
» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

SPP2014: Auf dem Weg zur implantierbaren Biohybridlunge - Endothelialsierung von Gasaustauschfasern mit MHCgesilencten Endothelzellen für eine geringe Immunogenität und verbesserte Hämokompatibilität für erste in-vivo Einsätze
» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Aufbau eines Zentrums für Organregeneration und -ersatz (CORE)
» Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Bedeutung der Aktivität der endothelialen Xanthinoxiddismutase bei Typ II Diabetikern in der Koronarchirurgie
» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: Der Herzkranke Diabetiker Stiftung

Bestimmung von Serummarkern in der Prä-Transplantationsdiagnostik zur Risikostratifizierung akuter Abstoßungsreaktionen nach allogener Nierentransplantation
» Projektleitung: Sarisin, Akin (Dr.); Förderung: B. Braun Melsungen AG

Bioartifizielle Implantate - Regenerative Medizin
» Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.); Förderung: DGIFE c/o NIFE

BioVad - Biologization of left ventricular assist device for improved hemocompatibility and extended clinical application
» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Continuous monitoring of pulmonary pressure during left ventricle assist device (LVAD) support: impact on cardiac transplantation candidacy
» Projektleitung: Mariani, Silvia; Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Cultivation of regulatory T cells, for use in humanized mouse transplantation model
» Projektleitung: Knöfel, Ann-Kathrin (Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL). Sub-Project: ELD 2.2 ECMO: HLA-silenced and hPSC-derived EC seeding
» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL); Sub-project ELD-3.1: Generation of iPS-derived endothelial cells (EC) for a biohybrid lung and therapies targeting pulmonary hypertension (PH)
» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL); Sub-project ELD-3.2: Treatment of Pulmonary Diseases based on Pluripotent Stem Cells
» Projektleitung: Olmer, Ruth (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL). Sub-Project ELD 2.1. ECMO: Investigation of different clinical settings, circuit compositions and cannulation sites
» Projektleitung: Kühn, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen. ELD 1.1.1 Transplantation - Immunphänotypisierung
» Projektleitung: Warnecke, Gregor (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Sub-project 4.1: Ex vivo treatment of ovine pulmonary adenocarcinoma

» Projektleitung: Zardo, Patrick (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen. ELD 1.1.2 Transplantation - Immunologische Transplantationstoleranz

» Projektleitung: Warnecke, Gregor (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen. ELD 1.2.2. Lungentransplantation / CLAD

» Projektleitung: Warnecke, Gregor (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen. ELD 4.1. Ex vivo lung perfusion for therapeutic intervention

» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Dezellularisierung von kardiovaskulärem Material

» Projektleitung: Rohde, Roland; Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

3DHeart2B TP1 Herstellung und funktionelle Testung von dreidimensionalem Herzgewebe aus dem Labor als implantierbares biologisches Herzunterst Herzunterstützungssystem

» Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF); VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Early versus emergency left ventricular assist device implantation in patients awaiting cardiac transplantation. VAD Study.

» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Herzzentrum Berlin

Entwicklung eines innovativen Drug Delivery Systems und einer Target-assoziierten Zytostatikaformulierung für die klinische Etablierung der intrathorakalen Chemoaerosol-Therapie als neue Behandlungsmethode Thorax-assoziierter Malignome

» Projektleitung: Zardo, Patrick (Dr.); Förderung: Pharma Resources GmbH

Evaluating patients implanted with Perceval S within the Pilot and Pivotal Trial from 2007 to 2009

» Projektleitung: Shrestha, Malakh Lal (Prof. Dr.); Förderung: Sorin Group - Italien

EFFECT - Evaluation of TMEM16A as a modifier of cystic fibrosis lung phenotype utilizing CF patient-specific human induced pluripotent T stem cells

» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Mukoviszidose Institut gGmbH

Ex vivo Therapie der ischämischen Kardiomyopathie unter Verwendung regenerationsfähiger biologischer Patchmaterialien

» Projektleitung: Martens, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Ex-vivo-Therapie-der-ischämischen-Kardiomyopathie-unter-Verwendung-regenerationsfähiger-biologischer-Patchmaterialien
» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Ex-vivo-Zelltherapie-mittels-hiPSC-abgeleiteter-Endothezellen-im-SuNx-Knockout-Rattenmodell-und-Etablierung-eines- organspezifischen-BMPR2-Knockout-Tiermodells-in-Ratte-und-Schwein
» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Followship Kunstherz
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Thoratec Corporation (St. Jude Medical, Inc.)

Generierung immunologisch unsichtbarer Organe durch ex vivo MHC Silencing zur Verhinderung der Abstoßung in einem Miniaturschwein-Lungentransplantationsmodell
» Projektleitung: Warnecke, Gregor (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

GREAT- Globales Register für Endovaskuläre Aortentherapie
» Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.); Förderung: W. L. Gore & Associates, Inc

HeartMate III Register
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: THORATC EUROPE LTD.

3DHeart2B: Herstellung und funktionelle Testung von dreidimensionalem Herzgewebe aus dem Labor als implantierbares biologisches Herzunterstützungssystem TP 2, 3, 4
» Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

3DHeart2B: Herstellung und funktionelle Testung von dreidimensionalem Herzgewebe aus dem Labor als implantierbares biologisches Herzunterstützungssystem
» Projektleitung: Gruh, Ina (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

3DHeart2B: Herstellung und funktionelle Testung von dreidimensionalem Herzgewebe aus dem Labor als implantierbares biologisches Herzunterstützungssystem - TP 2, 4, C
» Projektleitung: Gruh, Ina (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

R2N „Replace“ und „Reduce“ aus Niedersachsen. Teilprojekt B4: In vitro Testung zur Immunogenität von xenogenen Herzklappen
» Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Individuell adaptierte Chemotherapie beim Bronchialkarcinom - Etablierung einer neuen diagnostischen Methode
» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr.); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e. V.

Internationale wissenschaftliche Veranstaltung: 15. Jahreskongress des "European Mechanical Circulatory Support Summit" (EUMS), Hannover
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Langzeiterfassung der klinischen Ergebnisse zellfreier menschlicher Herzklappen

» Projektleitung: Sarikouch, Samir (Prof. Dr.); Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Practical Training in the Life Sciences at Sokhumi State University in Tbilisi – Establishment of a student laboratory and accompanying training course "Molecular Methods in Biomedical Sciences"

» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Volkswagen-Stiftung

Medtronic PERIcardial SurGical Aortic Valve Replacement Pivotal Trial (PERIGON)

» Projektleitung: Shrestha, Malakh Lal (Prof. Dr.); Förderung: Medtronic Bakken Research Center B. - Holland

Meldung der Daten zu Aortenklappen-Ops von Marfan-Patienten der MHH an der Registry der National Marfan Foundation der USA

» Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Förderung: National Marfan Foundation

MOlecular DIAgnostic ofbrain disease mutations in human embryonic stem cell derived 2D- and 3D-neuronal cultures, using intracellular naNOparticle tracking, synapse naNOscopy, and microcircuit calcium imaging (MoDiaNo) - Teilvorhaben: Kardiale 2D- und 3D-Kulturen abgeleitet von humanen pluripotenten Stammzellen

» Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Monitoring of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in patients undergoing lung transplantation

» Projektleitung: Warnecke, Gregor (Prof. Dr.); Förderung: Biotest AG

Multi-Center Prospective, Non-Randomized, Single Arm Trial Evaluating the Clinical Safety and Performance of the Heart Ware MVAD System.

» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Heart Ware Inc.

SPP2014: Multiphysik und multiskalige Optimierung einer implantierbarer Biohybridlunge

» Projektleitung: Korossis, Sotirios (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung: iPSC-derived cardiac u-tissue for Clinical Heart Repair

» Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

OCS Lung EXPAND Post-Approval-Study-EXPAND Follow-Up Data Collection

» Projektleitung: Ius, Fabio (Dr.); Förderung: TransMedics, Inc.

OCS Lung INSPIRE Long-Term Continuation Post-Approval Study - INSPIRE Continuation PAS Protocol Number OCS-LUN-03-PAS

» Projektleitung: Ius, Fabio (Dr.); Förderung: TransMedics, Inc.

Onkogenomische Analyse kryokonservierter PDL-1-positiver chirurgischer Resektate bei Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zur Evaluierung der klinischen Relevanz aus transgenen Tiermodellen entwickelten miRNA Biomarker

» Projektleitung: Zardo, Patrick (Dr.); Förderung: Stiftung Gerdes

KFO 311 (Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur; TP1: Optimierung transienter und permanenter kardiopulmonaler Unterstützung bei Patienten mit Herz- und Lungenversagen

» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Ovine Pulmonale Adenomatose und OCS

» Projektleitung: Zardo, Patrick (Dr.); Förderung: Stiftung Gerdes

Schwerpunktprogramm SPP 2014: Auf dem Weg zur implantierbaren Lunge;Patienten-spezifische induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) für die Endothelialisierung von Membranoberflächen implantierbarer Biohybridlungen

» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Thorakale Aortenchirurgie

» Projektleitung: Shrestha, Malakh Lal (Prof. Dr.)

Perceval Sutureless Implant vs. Standard Valve Replacement (Persist-AVT).

» Projektleitung: Shrestha, Malakh Lal (Prof. Dr.); Förderung: Sorin Group - Italien

Fibrinpatch Erstellung

» Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.); Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

PET-CT zur Thrombusfrüherkenneung bei LVAD-Patienten.

» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Pilotstudie und Folgestudie zur Durchführung einer bevölkerungsbezogenen Interventionsstudie zur Translationsforschung im Bereich kardiovaskulären Prävention

» Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Förderung: Brauckmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

Post approval trial to evaluate the performance of the 10F-Rollen Catheter Pump

» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Cardiobridge GmbH

KFO 311 (Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur; Transferprojekt: Surgical reconstruction and reconstitution of end-stage coronary artery disease - Development of an ex vivo cardiac perfusion model based on the Organ Care System (OCS)

» Projektleitung: Martens, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Präterminales Herz- und Lungeversagen: mechanische Entlastung und Reparatur

» Projektleitung: Kühn, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

(Prä-)terminales Herz-und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur - Teilprojekt TPO1 "Optimierung transienter und permanenter kardiopulmonaler Unterstützung bei Patienten mit Herz- und Lungenversagen"
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Präterminales_Herz_und_Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur. Teilprojekt TP09: "Rolle der long Noncoding RNA meg3 bei Entlastung und Reparatur während des kardialen Remodellings"
» Projektleitung: Cebotari, Serghei (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Preclinical assessment of antigen-reduced decellularized porcine heart valves
» Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

PRODUCT SURVEILLANCE REGISTRY (PSR) PLATFORM BASE CIP
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Medtronic Bakken Research Center B. - Holland

Promoting smart specialization at the Technial University of Moldova (TUM) by developing the field of Novel Nanomaterials for BioMedical Applications through excellence and twinning (NanoMedTwin)
» Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr.); Förderung: European Commission

Prospektive Erfassung der Ergebnisse zellfreier Aortenklappen in Zusammenhang mit der AG Angeborene Herzfehler der DGTHG
» Projektleitung: Sarikouch, Samir (Prof. Dr.); Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Randomized, Multi-Center, Event-Driven Trial of TAVI vs SAVR in Patients with Symptomatic Severe Aortic Valve Stenosis and Intermediate Risk of Mortality, as assessed by STS-Score (DEDICATE).
» Projektleitung: Cebotari, Serghei (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Rebirth active - Improvement of endogenous regeneration in normal healthy volunteers through physical exercise
» Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Rebirth active School - Schulisches Interventionsprogramm zur Steigerung der physischen, phsychischen und kognitiven Leistungsfähigkeit
» Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Förderung: Brauckmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung: iPSC-derived cardiac µ-tissue for Clinical Heart Repair
» Projektleitung: Gruh, Ina (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung: Building and breaking the wall: Engineering small and leaky blood vessels
» Projektleitung: Olmer, Ruth (Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung: iPSC-derived cardiac u-tissue for Clinical Heart Repair
» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung: iPSC-Based Drug Development for Cystic Fibrosis and other Pulmonary Diseases
» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

REBIRTH4Munich
» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft e.V.

R2N: Replace und "Reduce" aus Niedersachsen, Projekt B5: Generierung funkioneller Atemwegsepithelzellen aus humanen induzierten Stammzellen als Zellquelle für toxikologische Testsysteme
» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Retrospektive klinische Datenanalyse / Thorakale Raumverhältnisse.
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Aachen

Teilstudie: eine proskpektive, einarmige, multizentrische Studie EXCOR-basierter RVAD-Therapien
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: Berlin Heart GmbH

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL). Sub-project: The effect of therapeutic hypothermia during ECMO on multi-organ damage
» Projektleitung: Madrahimov, Nodir (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

THOR- Thoraflex (TM) Hybrid Post-market Study
» Projektleitung: Shrestha, Malakh Lal (Prof. Dr.); Förderung: Vascutek Ltd.

KFO 311 TP06: Ex vivo Zelltherapie mittels hiPSC-abgeleiteter Endothelzellen im SuNx-Rattenmodell und Etablierung eines organspezifischen BMPR2-KO-Tiermodells in Ratten und Schwein.
» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

TP3: Professionalisierung von Management
» Projektleitung: Schilling, Tobias (Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

TRACE - Study of Reduced Anti-coagulation /Anti-platelet Therapy in Patients with the HeartMate II
» Projektleitung: Schmitto, Jan Dieter (Prof. Dr.); Förderung: THORATC EUROPE LTD.

Transfer von Implantaten und Sensorik für die Herzmedizin, TP7 Entwicklung eines Großtiermodells zur kombinierten offen-chirurgischen und interventionellen Implantation von Transkatheter Herzklappenprothesen
» Projektleitung: Schilling, Tobias (Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Untersuchungen zur Rolle der Vasa vasorum im ex vivo-Perfusionsmodell
» Projektleitung: Beckmann, Erik (Dr.); Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Validierung eines entwickelten Gefäßersatzes auf dem Boden einer hoch verdichten Fibrinmatrix - Fibrinpothese
» Projektleitung: Aper, Thomas (Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Verbesserung der Voraussetzung für eine Heerz- bzw. Herz-Lungen-Transplantation bei patienten mit sekundärer pulmonaler Hyperton
» Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Actelion Pharmaceuticals GMBH

Verbundprojekt: Biohybride für die Photon-aktivierte cardiale Erregung (BioPACE) - Teilvorhaben: Generierung von Licht-erregbare n Herzmuskelzellen und Gewebekonstrukten aus induzierten pluripotenten Stammzellen
» Projektleitung: Gruh, Ina (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Verbundprojekt: Biohybride für die Photon-aktivierte cardiale Erregung (BioPACE) - Teilvorhaben: Generierung von Licht-erregbaren Herzmuskelzellen und Gewebekonstrukten aus induzierten pluripotenten Stammzellen
» Projektleitung: Martens, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Verbundprojekt: Biohybride für die Photon-aktivierte cardiale Erregung (BioPACE) - Teilvorhaben: Generierung von Licht-erregbare n Herzmuskelzellen und Gewebekonstrukten aus induzierten pluripotenten Stammzellen
» Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

iCARE - Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen, Koordination und Anteil. Teilprojekt 6 : Entwicklung eines Protokolls zur klinischen Anwendung autologer humaner iPS-Zell-basierter Kardiomyozyten.
» Projektleitung: Sarikouch, Samir (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

iCARE - Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen (Teilprojekt 5)
» Projektleitung: Gruh, Ina (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

iCARE - Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen (TP 3,4)
» Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

iCARE - Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen (TP 2, CP)
» Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

iCARE - Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen. TP 1: hiPS-Zell-basierte Therapie des Myokardinfarktes im nicht-humanen Primatenmodell.
» Projektleitung: Cebotari, Serghei (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Wirksamkeit von Nrf2 Aktivatoren für die Verhinderung von Zellschädigung bei COVID-19 - Teilprojekt Herstellung von Atemwegs- epithelzellen aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen
» Projektleitung: Olmer, Ruth (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung: Myokardiales Tissue Engineering
» Projektleitung: Gruh, Ina (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Zwanzig20 - RESPONSE - FV 13 - Clusterprojekt System- und Innovationsforschung - Life-Long Implants, TP2: Langfristige patientenrelevante sowie ökonomische Effekte von kardiovaskulären Prothesen und Cochlea Implantaten

» Projektleitung: Schilling, Tobias (Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Zwanzig20 - RESPONSE - Verbundvorhaben. Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen (Forschungsvorhaben 14); TP 5: Besiedelung, Hämokompatibilität und in vivo Evaluation von Transkatheter Aorten- und Venenklatppenprothesen

» Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Zwanzig20 RESPONSE FV13 Clusterprojekt system- und Innovationsforschung -LifeLong Implants TP2: Langfristige patientenrelevante sowie ökonomische Effekte von Kardiovaskulären Prothesen und Cochlea Implantaten

» Projektleitung: Schilling, Tobias (Dr.); Förderung: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

3D-Heart-2B TP5 Herstellung und funktionelle Testung von dreidimensionalem Herzgewebe aus dem Labor als implantierbares biologisches Herzunterstützungssystem

» Projektleitung: Martens, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

3D-Heart-2B TP2 Herstellung und funktionelle Testung von dreidimensionalem Herzgewebe aus dem Labor als implantierbares biologisches Herzunterstützungssystem

» Projektleitung: Aper, Thomas (Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

3D-Heart-2B TP1 Herstellung und funktionelle Testung von dreidimensionalem Herzgewebe aus dem Labor als implantierbares biologisches Herzunterstützungssystem

» Projektleitung: Olmer, Ruth (Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Originalpublikationen

Ackermann M, Haake K, Kempf H, Kaschutnig P, Weiss AC, Nguyen AHH, Abeln M, Merkert S, Kühnel MP, Hartmann D, Jonigk D, Thum T, Kispert A, Milsom MD, Lachmann N. A 3D iPSC-differentiation model identifies interleukin-3 as a regulator of early human hematopoietic specification. Haematologica 2021;106(5):1354-1367

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N.Engl.J.Med. 2020;383(2):120-128

Andreas M, Berretta P, Solinas M, Santarpino G, Kappert U, Fiore A, Glauber M, Misfeld M, Savini C, Mikus E, Villa E, Phan K, Fischlein T, Meuris B, Martinelli G, Teoh K, Mignosa C, Shrestha M, Carrel TP, Yan T, Laufer G, Di Eusanio M. Minimally invasive access type related to outcomes of sutureless and rapid deployment valves. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2020;58(5):1063-1071

Arens J, Grottke O, Haverich A, Maier LS, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Wendel HP, Rossaint R. Toward a Long-Term Artificial Lung. ASAIO J. 2020;66(8):847-854

Bahlmann J, Madrahimov N, Daniel F, Theidel D, DeTemple DE, Buettner M, Bleich A, Haverich A, Heisterkamp A, Kalies S. Establishment of a guided, in vivo, multi-channel, abdominal, tissue imaging approach. Sci.Rep. 2020;10(1):9224

Becher PM, Schrage B, Weimann J, Smits J, Ma-

gnussen C, Reichenspurner H, Gossling A, Rodrigus I, Dumfarth J, de Pauw M, Francois K, van Caenegem O, Ancion A, Van Cleemput J, Milicic D, Moza A, Schenker P, Röhrich L, Schönrath F, Thul J, Steinmetz M, Schmack B, Ruhparwar A, Warnecke G, Rojas SV, Sandhaus T, Haneya A, Eifert S, Welp H, Ablonczy L, Wagner F, Westermann D, Bernhardt AM, Knappe D, Blankenberg S, Kirchhof P, Zengin E, Sinning C. Clinical characteristics and outcomes of patients with adult congenital heart disease listed for heart and heart-lung transplantation in the Eurotransplant region. J.Heart Lung Transplant. 2020;39(11):1238-1249

Beck CE, Chandrakumar T, Sümpelmann R, Nickel K, Keil O, Heiderich S, Boethig D, Witt L, Dennhardt N. Ultrasound assessment of gastric emptying time after intake of clear fluids in children scheduled for general anesthesia-A prospective observational study. Paediatr.Anaesth. 2020;30(12):1384-1389

Beck CE, Rudolph D, Mahn C, Etspüler A, Korf M, Lüthke M, Schindler E, Päukert S, Trapp A, Megens JHAM, Oppitz F, Badelt G, Röher K, Genähr A, Fink G, Muller-Lobeck L, Becke-Jakob K, Wermelt JZ, Boethig D, Eich C, Sümpelmann R. Impact of clear fluid fasting on pulmonary aspiration in children undergoing general anesthesia: Results of the German prospective multicenter observational (NiKs) study. Paediatr.Anaesth. 2020;30(8):892-899

Beck CE, Sümpelmann R, Nickel K, Keil O, Kuebler JF, Boethig D, Witt L, Dennhardt N. Systemic and regional cerebral perfusion in small infants undergoing minor lower abdominal surgery under awake caudal anaesthesia: An observational study. Eur.J.Anaesthesiol. 2020;37(8):696-700

Beckmann E, Martens A, Korte W, Kaufeld T, Krueger H, Haverich A, Shrestha M. Open total arch replacement with trifurcated graft and frozen elephant trunk. Ann. Cardiothorac.Surg. 2020;9(3):170-177

Beckmann E, Martens A, Krueger H, Kaufeld T, Korte W, Stettinger A, Haverich A, Shrestha ML. Aortic valve-sparing root replacement (David): learning curve and impact on outcome. Interact. Cardiovasc.Thorac.Surg. 2020;30(5):754-761

Beckmann E, Martens A, Krüger H, Korte W, Kaufeld T, Stettinger A, Haverich A, Shrestha ML. Aortic valve-sparing root replacement in patients with bicuspid aortic valve: long-term outcome with the David I procedure over 20 years. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2020;58(1):86-93

Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, Schulte B, Streeck H, Förster R, Bosnjak B, Willenzon S, Boeck AL, Thu Tran A, Thiele T, Graalmann T, Kayser MZ, Zychlinsky Scharff A, Dopfer C, Horke A, Pink I, Witte T, Wetzke M, Ernst D, Jablonka A, Happle C. Strategic Anti-SARS-CoV-2 Serology Testing in a Low Prevalence Setting: The COVID-19 Contact (CoCo) Study in Healthcare Professionals. Infect.Dis.Ther. 2020;9(4):837-849

Blockus S, Sake SM, Wetzke M, Grethe C, Graalmann T, Pils M, Le Goffic R, Galloux M, Prochnow H, Rox K, Hüttel S, Rupcic Z, Wiegmann B, Dijkman R, Rameix-Welti MA, Eleouet JF, Duprex WP, Thiel V, Hansen G, Brönstrup M, Haid S, Pietschmann T. Labyrinthopeptins as virolytic inhibitors of respiratory syncytial virus cell entry. Antiviral Res. 2020;177:104774

Buddhe S, Jani V, Sarikouch S, Gaur L, Schuster A, Beerbaum P, Lewin M, Kutty S. Differences in right ventricular-pulmonary vascular coupling and clinical indices between repaired standard tetralogy of Fallot and repaired tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. Diagn.Interv.Imaging 2021;102(2):85-91

Calabrese F, Schiavon M, Perissinotto E, Lunardi F, Marulli G, Di Gregorio G, Pezzuto F, Edith Vuljan S, Forin E, Wiegmann B, Jonigk D, Warnecke G, Rea F. Organ Care System Lung resulted in lower apoptosis and iNOS expression in donor lungs. Am.J.Transplant. 2020;20(12):3639-3648

Chou YH, Pan SY, Shao YH, Shih HM, Wei SY, Lai CF, Chiang WC, Schrimpf C, Yang KC, Lai LC, Chen YM, Chu TS, Lin SL. Methylation in pericytes after acute injury promotes chronic kidney disease. J.Clin.Invest. 2020;130(9):4845-4857

Czerner CP, Schoenfeld C, Cebotari S, Renne J, Kaireit TF, Winther HB, Pöhler GH, Olsson KM, Hoeper MM, Wacker F, Vogel-Claussen J. Perioperative CTEPH patient monitoring with 2D phase-contrast MRI reflects clinical, cardiac and pulmonary perfusion changes after pulmonary endarterectomy. PLoS One 2020;15(9):e0238171

Dahlmann J, Sahabian A, Drick N, Haase A, Göhring G, Lachmann N, Ringshausen FC, Welte T, Martin U, Olmer R. Generation of two hiPSC lines (MHHi016-A, MHHi016-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a ho-

mozygous 5 bp duplication (c.248_252dup (p.Gly85Cysfs*11)) in exon 1 of the CCNO gene. Stem Cell.Res. 2020;46:101850

Dennhardt N, Sümpelmann R, Horke A, Keil O, Nickel K, Heiderich S, Boethig D, Beck CE. Prevention of postoperative bleeding after complex pediatric cardiac surgery by early administration of fibrinogen, prothrombin complex and platelets: a prospective observational study. BMC Anesthesiol. 2020;20(1):302

Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang MS, Greite R, Hartung D, Derlin T, Fegbeutel C, Tudorache I, Jüttner B, Wiese B, Lichtinghagen R, Haller H, Haverich A, Wacker F, Warnecke G, Gueler F. Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(49):e22445

Derlin T, Jaeger B, Jonigk D, Apel R, Freise J, Shin HO, Weiberg D, Warnecke G, Ross TL, Wester HJ, Seeliger B, Welte T, Bengel FM, Prasse A. Clinical Molecular Imaging of Pulmonary CXCR4 Expression to Predict Outcome of Pirfenidone Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 2021;159(3):1094-1106

Diller GP, Orwat S, Vahle J, Bauer UMM, Urban A, Sarikouch S, Berger F, Beerbaum P, Baumgartner H, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Prediction of prognosis in patients with tetralogy of Fallot based on deep learning imaging analysis. Heart 2020;106(13):1007-1014

Diller GP, Vahle J, Radke R, Vidal MLB, Fischer AJ, Bauer UMM, Sarikouch S, Berger F, Beerbaum P, Baumgartner H, Orwat S, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Utility of deep learning networks for the generation of artificial cardiac magnetic resonance images in congenital heart disease. BMC Med.Imaging 2020;20(1):113

Donnert M, Elsheikh S, Arce-Rodriguez A, Pawar V, Braubach P, Jonigk D, Haverich A, Weiss S, Müsken M, Häussler S. Targeting bioenergetics is key to counteracting the drug-tolerant state of biofilm-grown bacteria. PLoS Pathog. 2020;16(12):e1009126

Drick N, Dahlmann J, Sahabian A, Haase A, Göhring G, Lachmann N, Ringshausen FC, Welte T, Martin U, Olmer R. Generation of two human induced pluripotent stem cell lines (MHHi017-A, MHHi017-B) from a patient with primary ciliary dyskinesia carrying a homozygous mutation (c.7915C> T [p.Arg2639*]) in the DNAH5 gene. Stem Cell.Res. 2020;46:101848

Eyre K, Samper E, Haverich A, Hilfiker A, Andree B. Re-endothelialization of non-detergent decellularized porcine vessels. Artif.Organs 2021;45(4):E53-E64

Ferraz Cavalcanti PE, Sa MPBO, Lins RFA, Cavalcanti CV, Lima RC, Cvitkovic T, Bobylev D, Boethig D, Beerbaum P, Sarikouch S, Haverich A, Horke A. Three-step preoperative sequential planning for pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of Fallot using computed tomography. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2020;59(2):333-340

Findeisen K, Morticelli L, Goecke T, Kolbeck L, Ramm R, Höffler HK, Brandes G, Korossis S, Haverich A, Hilfiker A. Toward acellular xenogeneic heart valve prostheses: Histological and biomechanical characterization of decellularized and enzymatically deglycosylated porcine pulmonary heart valve matrices. Xenotransplantation 2020;27(5):e12617

Fleissner F, Frank P, Haverich A, Ismail I. Echocardiographic guided, transatrial closure of a patent foramen ovale. J.Cardiothorac.Surg. 2020;15(1):255

Fleissner F, Haverich A, Cebotari S. All for one and one for all-new multifunctional sternal retractor. J Thorac Dis 2020;12(8):4581-4583

Fleissner F, Timm ME, Lang CP, Lenarz T, Kühn C, Jaeger DB. Tracheal Transection-A Novel Airway Management. Thorac.Cardiovasc.Surg.Rep. 2020;9(1):e24-e28

Fursov MV, Abdrakhmanova RO, Antonova NP, Vasina DV, Kolchanova AD, Bashkina OA, Rubalsky OV, Samotrueva MA, Potapov VD, Makarov VV, Yudin SM, Gintsburg AL, Tkachuk AP, Gushchin VA, Rubalskii EO. Antibiofilm Activity of a Broad-Range Recombinant Endolysin LysECD7: In Vitro and In Vivo Study. Viruses 2020;12(5):

Gillmann HJ, Dieding J, Schrimpf C, Janssen H, Sahlmann B, Rustum S, Aper T, Lichtinghagen R, Teebken OE, Theilmeier G, Larmann J. Prospective evaluation of preoperative lung ultrasound for prediction of perioperative outcome and myocardial injury in adult patients undergoing vascular surgery (LUPPO study). Minerva Anestesiol. 2020;86(11):1151-1160

Gustafsson F, Mirza KK, Pya Y, Shaw S, Diegeler A, Netuka I, Lavee J, Garbade J, Morshuis M, Heatley J, Saeed D, Potapov E, Schmitto JD, Zimpfer D, ELEVATE investigators. Predictors of Physical Capacity 6 Months After Implantation of a Full Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device: An Analysis From the ELEVATE Registry. J.Card.Fail. 2020;26(7):580-587

Haake K, Wüstefeld T, Merkert S, Lüttge D, Göhring G, Auber B, Baumann U, Lachmann N. Human STAT1 gain-of-function iPSC line from a patient suffering from chronic mucocutaneous candidiasis. Stem Cell.Res. 2020;43:101713

Hacker KS, Jansson K, Pichler J, Salman J, Avsar M, Siemeni T, Knöfel AK, Hoffler K, Gottlieb J, Frühauf J, Werner M, Poyanmehr R, Jonigk D, Balzer MS, Hewicker-Trautwein M, Haverich A, Sommer W, Warnecke G. Delayed non-myeloablative irradiation to induce long-term allograft acceptance in a large animal lung transplantation model. Transpl.Immunol. 2021;65:101350

Hanke JS, Dogan G, Haverich A, Schmitto JD. First-in-man explantation of a HeartMate 3 left ventricular assist device via customized plug. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2020;57(3):604-606

Hanke JS, Schmack B, Merzah AS, Bounader K, Chatterjee A, Mariani S, Li T, Klautzsch E, Mueller F, Homann K, Schoede A, Haverich A, Ruhparwar A, Schmitto JD, Dogan G. Flying after left ventricular assist device implantation. Artif.Organs 2021;45(3):230-235

Haufe S, Kahl KG, Kerling A, Protte G, Bayerle P, Stenner HT, Rolff S, Sundermeier T, Eigendorf J, Kück M, Hanke AA, Keller-Varady K, Ensslen R, Nachbar L, Lauenstein D, Böthig D, Terkamp C, Stiesch M, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Tegtbur U. Employers With Metabolic Syndrome and Increased Depression/Anxiety Severity Profit Most From Structured Exercise Intervention for Work Ability and Quality of Life. Front.Psychiatry. 2020;11:562

Horke A, Bobylev D, Avsar M, Meyns B, Rega F, Hazekamp M, Huebler M, Schmiady M, Tzanavaros I, Cesnjevar R, Ciubotaru A, Laufer G, Zimpfer D, Jashari R, Boethig D, Cebotari S, Beerbaum P, Tudorache I, Haverich A, Sarikouch S. Paediatric aortic valve replacement using decellularized allografts. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2020;58(4):817-824

Horke A, Tudorache I, Laufer G, Andreas M, Pomar JL, Pereda D, Quintana E, Sitges M, Meyns B, Rega F, Hazekamp M, Hübler M, Schmiady M, Pepper J, Rosendahl U, Lichtenberg A, Akhyari P, Jashari R, Boethig D, Bobylev D, Avsar M, Cebotari S, Haverich A, Sarikouch S. Early results from a prospective, single-arm European trial on decellularized allografts for aortic valve replacement: the ARISE study and ARISE Registry data. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2020;58(5):1045-1053

Hunkler HJ, Hoepfner J, Huang CK, Chatterjee S, Jara-Avaca M, Gruh I, Bolesani E, Zweigerdt R, Thum T, Bär C. The Long Noncoding RNA Cyrano Is Dispensable for Pluripotency of Murine and Human Pluripotent Stem Cells. Stem Cell.Reports 2020;15(1):13-21

Ichanti H, Sladic S, Kalies S, Haverich A, Andree B, Hilfiker A. Characterization of Tissue Engineered Endothelial Cell Networks in Composite Collagen-Agarose Hydrogels. Gels 2020;6(3):

Ius F, Aburahma K, Boethig D, Salman J, Sommer W, Draeger H, Poyanmehr R, Avsar M, Siemeni T, Bobylev D, Optenhoefel J, Wiesner O, Greer M, Schwerk N, Hoeper MM, Welte T, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G, Gottlieb J, Tudorache I. Long-term outcomes after intraoperative extracorporeal membrane oxygenation during lung transplantation. J.Heart Lung Transplant. 2020;39(9):915-925

Ius F, Müller C, Sommer W, Verboom M, Hallensleben M, Salman J, Siemeni T, Kühn C, Avsar M, Bobylev D, Poyanmehr R, Erdfelder C, Böthig D, Carlens J, Bayir L, Hansen G, Blasczyk R, Falk C, Tecklenburg A, Haverich A, Tudorache I, Schwerk N, Warnecke G. Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol. Pediatr.Pulmonol. 2020;55(3):754-764

Ius F, Salman J, Knoefel AK, Sommer W, Nakagiri T, Verboom M, Siemeni T, Poyanmehr R, Bobylev D, Kuehn C, Avsar M, Erdfelder C, Hallensleben M, Boethig D, Hecker H, Schwerk N, Mueller C, Welte T, Falk C, Preissler G, Haverich A, Tudorache I, Warnecke G. Increased frequency of CD4(+) CD25(high) CD127(low) T cells early after lung transplant is associated with improved graft survival - a retrospective study. Transpl.Int. 2020;33(5):503-516

Janssen H, Felgner L, Kummer L, Gillmann HJ, Schrimpf C, Rustum S, Lichtinghagen R, Sahlmann B, Weigand MA, Teebken OE, Theil-

meier G, Larmann J. Sequential Surgical Procedures in Vascular Surgery Patients Are Associated With Perioperative Adverse Cardiac Events. Front.Cardiovasc.Med. 2020;7:13

Korte W, Merz C, Kirchhoff F, Heimeshoff J, Goecke T, Beckmann E, Kaufeld T, Fleissner F, Arar M, Schilling T, Haverich A, Shrestha M, Martens A. Train early and with deliberate practice: simple coronary surgery simulation platform results in fast increase in technical surgical skills in residents and students. Interact. Cardiovasc.Thorac.Surg. 2020;30(6):871-878

Kraus X, Pflaum M, Thoms S, Jonczyk R, Witt M, Scheper T, Blume C. A pre-conditioning protocol of peripheral blood derived endothelial colony forming cells for endothelialization of tissue engineered constructs. Microvasc.Res. 2021;134:104107

Kreuser U, Buchert J, Haase A, Richter W, Diederichs S. Initial WNT/beta-Catenin Activation Enhanced Mesoderm Commitment, Extracellular Matrix Expression, Cell Aggregation and Cartilage Tissue Yield From Induced Pluripotent Stem Cells. Front.Cell.Dev.Biol. 2020;8:581331

Latham SL, Weiss N, Schwanke K, Thiel C, Croucher DR, Zweigerdt R, Manstein DJ, Taft MH. Myosin-18B Regulates Higher-Order Organization of the Cardiac Sarcomere through Thin Filament Cross-Linking and Thick Filament Dynamics. Cell.Rep. 2020;32(9):108090

Lipus A, Janosz E, Ackermann M, Hetzel M, Dahlke J, Buchegger T, Wunderlich S, Martin U, Cathomen T, Schambach A, Moritz T, Lachmann N. Targeted Integration of Inducible Caspase-9 in Human iPSCs Allows Efficient in vitro Clearance of iPSCs and iPSC-Macrophages. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(7):

Mallis P, Katsimpoulas M, Kostakis A, Dipresa D, Korossis S, Papapanagiotou A, Kassi E, Stavropoulos-Giokas C, Michalopoulos E. Vitrified Human Umbilical Arteries as Potential Grafts for Vascular Tissue Engineering. Tissue Eng.Regen.Med. 2020;17(3):285-299

Marasco S, Simon AR, Tsui S, Schramm R, Eifert S, Hagl CM, Pac M, Kervan U, Fiane AE, Wagner FM, Garbade J, Özbaran M, Hayward CS, Zimpfer D, Schmitto JD. International experience using a durable, centrifugal-flow ventricular assist device for biventricular support. J.Heart Lung Transplant. 2020;39(12):1372-1379

Mariani S, Hanke JS, Dogan G, Schmitto JD. Out of hospital management of LVAD patients during COVID-19 outbreak. Artif.Organs 2020;44(8):873-876

Martin-Fernandez M, Bravo Garcia-Morato M, Gruber C, Murias Loza S, Malik MNH, Alsohime F, Alakeel A, Valdez R, Buta S, Buda G, Marti MA, Larralde M, Boisson B, Feito Rodriguez M, Qiu X, Chrabieh M, Al Ayed M, Al Muhsen S, Desai JV, Ferre EMN, Rosenzweig SD, Amador-Borrero B, Bravo-Gallego LY, Olmer R, Merkert S, Bret M, Sood AK, Al-Rabiaah A, Temsah MH, Halwani R, Hernandez M, Pessler F, Casanova JL, Bustamante J, Lionakis MS, Bogunovic D. Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions. Cell.Rep. 2020;31(6):107633

Memaran N, Schwalba M, Borchert-Mörlins B, von der Born J, Markefke S, Bauer E, von Wick A, Epping J, von Maltzahn N, Heyn-Schmidt I, Grams L, Homeyer D, Kerling A, Stiesch M, Tegtbur U, Haverich A, Melk A. Gesundheit und Fitness von deutschen Schulkindern. Monatsschr Kinderh 2020;168(7):597-607

Merkert S, Jaboreck MC, Engels L, Malik MNH, Göhring G, Pessler F, Martin U, Olmer R. Generation of two human ISG15 knockout iPSC clones using CRISPR/Cas9 editing. Stem Cell.Res. 2021;50:102135

Merkert S, Schubert M, Haase A, Janssens HM, Scholte B, Lachmann N, Göhring G, Martin U. Generation of an induced pluripotent stem cell line (MHHi018-A) from a patient with Cystic Fibrosis carrying p.Asn1303Lys (N1303K) mutation. Stem Cell.Res. 2020;44:101744

Moye S, Bormann T, Maus R, Sparwasser T, Sandrock I, Prinz I, Warnecke G, Welte T, Gauldie J, Kolb M, Maus UA. Regulatory T Cells Limit Pneumococcus-Induced Exacerbation of Lung Fibrosis in Mice. J.Immunol. 2020;204(9):2429-2438

Mutsenko V, Knaack S, Lauterboeck L, Tarusin D, Sydykov B, Cabiscol R, Ivnev D, Belikan J, Beck A, Dipresa D, Lode A, El Khassawna T, Kampschulte M, Scharf R, Petrenko AY, Korossis S, Wolkers WF, Gelinsky M, Glasmacher B, Gryshkov O. Effect of'in air' freezing on post-thaw recovery of Callithrix jacchus mesenchymal stromal cells and properties of 3D collagen-hydroxyapatite scaffolds. Cryobiology 2020;92:215-230

Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, Schmitto JD, Heineke J, Emrich F, Arsalan M, Holubec T, Walther T, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. Eur.Heart J. 2020;41(19):1804-1806

Nöhre M, Paslakis G, Albayrak O, Bauer-Hohmann M, Brederecke J, Eser-Valeri D, Tudorache I, de Zwaan M. Factor Analyses and Validity of the Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) in a Large Sample of Lung Transplant Candidates. Front.Psychiatry. 2020;11:373

Nowak-Imialek M, Wunderlich S, Herrmann D, Breitschuh-Leibling S, Gohring G, Petersen B, Klein S, Baulain U, Lucas-Hahn A, Martin U, Niemann H. In Vitro and In Vivo Interspecies Chimera Assay Using Early Pig Embryos. Cell.Reprogram 2020;22(3):118-133

Obed D, Fleissner F, Martens A, Cebotari S, Haverich A, Warnecke G, Ismail I. Total Arterial Revascularization with Radial Artery and Internal Thoracic Artery T-Grafts Is Associated with Superior Long-Term Survival in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Ann. Thorac.Cardiovasc.Surg. 2020;26(1):30-39

Özdemir Köken Z, Kervan U, Avsar M, Kocabeyoglu SS, Pac M. Quality of life among patients with left ventricular assist device: Comparison of two populations. Turk.Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2020;28(2):308-314

Pflaum M, Merhej H, Peredo A, De A, Dipresa D, Wiegmann B, Wolkers W, Haverich A, Korossis S. Hypothermic preservation of endothelialized gas-exchange membranes. Artif.Organs 2020;44(12):e552-e565

Pöhler GH, Klimes F, Voskrebenzev A, Behrendt L, Czerner C, Gutberlet M, Cebotari S, Ius F, Fegbeutel C, Schoenfeld C, Kaireit TF, Hauck EF, Olsson KM, Hoeper MM, Wacker F, Vogel-Claussen J. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Perioperative Monitoring Using Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL)-MRI. J.Magn.Reson.Imaging 2020;52(2):610-619

Popova AV, Shneider MM, Myakinina VP, Bannov VA, Edelstein MV, Rubalskii EO, Aleshkin AV, Fursova NK, Volozhantsev NV. Characterization of myophage AM24 infecting Acinetobacter baumannii of the K9 capsular type. Arch.Virol. 2019;164(5):1493-1497

Rojas SV, Trinh-Adams ML, Uribarri A, Fleissner F, Iablonskii P, Rojas-Hernandez S, Ricklefs M, Martens A, Rümke S, Warnecke G, Cebotari S, Haverich A, Ismail I. Early surgical myocardial revascularization in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Thorac Dis 2019;11(11):4444-4452

Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, Boyle EC, Warnecke G, Tudorache I, Shrestha M, Schmitto JD, Martens A, Rojas SV, Ziesing S, Bochkareva S, Kuehn C, Haverich A. Bacteriophage Therapy for Critical Infections Related to Cardiothoracic Surgery. Antibiotics (Basel) 2020;9(5):232.

Sahabian A, von Schlehdorn L, Drick N, Pink I, Dahlmann J, Haase A, Göhring G, Welte T, Martin U, Ringshausen FC, Olmer R. Generation of two hiPSC clones (MHHi019-A, MHHi019-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous deletion in the NME5 gene (c.415delA (p.Ile139Tyrfs*8)). Stem Cell.Res. 2020;48:101988

Salman J, Bernhard BA, Ius F, Poyanmehr R, Sommer W, Aburahma K, Alhadidi H, Siemeni T, Kuehn C, Avsar M, Haverich A, Warnecke G, Tudorache I. Intraoperative Extracorporeal Circulatory Support in Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. Ann.Thorac.Surg. 2021;111(4):1316-1324

Schilling T, Bauer M, Hartung D, Brandes G, Tudorache I, Cebotari S, Meyer T, Wacker F, Haverich A, Hassel T. Stabilisation of a Segment of Autologous Vascularised Stomach as a Patch for Myocardial Reconstruction with Degradable Magnesium Alloy Scaffolds in a Swine Model. Crystals 2020;10(6):438

Smart I, Goecke T, Ramm R, Petersen B, Lenz D, Haverich A, Niemann H, Hilfiker A. Dot blots of solubilized extracellular matrix allow quantification of human antibodies bound to epitopes present in decellularized porcine pulmonary heart valves. Xenotransplantation 2021;28(1):e12646

Starke H, Zinne N, Leffler A, Zardo P, Karsten J. Developing a minimally-invasive anaesthesiological approach to non-intubated uniportal video-assisted thoracoscopic surgery in minor and major thoracic surgery. J Thorac Dis 2020;12(12):7202-7217

Stauss RD, Grosse GM, Neubert L, Falk CS, Jonigk D, Kühnel MP, Gabriel MM, Schuppner R, Lichtinghagen R, Wilhelmi M, Weissenborn K, Schrimpf C. Distinct systemic cytokine networks in symptomatic and asymptoma-

tic carotid stenosis. Sci.Rep. 2020;10(1):21963

Stelling E, Ricke-Hoch M, Erschow S, Hoffmann S, Bergmann AK, Heimerl M, Pietzsch S, Battmer K, Haase A, Stapel B, Scherr M, Balligand JL, Binah O, Hilfiker-Kleiner D. Increased prostaglandin-D2 in male STAT3-deficient hearts shifts cardiac progenitor cells from endothelial to white adipocyte differentiation. PLoS Biol. 2020;18(12):e3000739

Stenner HT, Eigendorf J, Kerling A, Kueck M, Hanke AA, Boyen J, Nelius AK, Melk A, Boethig D, Bara C, Hilfiker A, Berliner D, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Stiesch M, Schippert C, Haverich A, Tegtbur U, Haufe S. Effects of six month personalized endurance training on work ability in middle-aged sedentary women: a secondary analysis of a randomized controlled trial. J.Occup.Med.Toxicol. 2020;15:8

Süsal C, Kumru G, Döhler B, Morath C, Baas M, Lutz J, Unterrainer C, Arns W, Aubert O, Bara C, Beiras-Fernandez A, Böhmig GA, Bosmüller C, Diekmann F, Dutkowski P, Hauser I, Legendre C, Lozanovski VJ, Mehrabi A, Melk A, Minor T, Mueller TF, Pisarski P, Rostaing L, Schemmer P, Schneeberger S, Schwenger V, Sommerer C, Tönshoff B, Viebahn R, Viklicky O, Weimer R, Weiss KH, Zeier M, Zivcic-Cosic S, Heemann U. Should kidney allografts from old donors be allocated only to old recipients?. Transpl.Int. 2020;33(8):849-857

Szepes M, Melchert A, Dahlmann J, Hegermann J, Werlein C, Jonigk D, Haverich A, Martin U, Olmer R, Gruh I. Dual Function of iPSC-Derived Pericyte-Like Cells in Vascularization and Fibrosis-Related Cardiac Tissue Remodeling In Vitro. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(23):8947

Taghizadeh S, Jones MR, Olmer R, Ulrich S, Danopoulos S, Shen C, Chen C, Wilhelm J, Martin U, Chen C, Al Alam D, Bellusci S. Fgf10 Signaling-Based Evidence for the Existence of an Embryonic Stage Distinct From the Pseudoglandular Stage During Mouse Lung Development. Front.Cell.Dev.Biol. 2020;8:576604

Tongers J, Sieweke JT, Kühn C, Napp LC, Flierl U, Röntgen P, Schmitto JD, Sedding DG, Haverich A, Bauersachs J, Schäfer A. Early Escalation of Mechanical Circulatory Support Stabilizes and Potentially Rescues Patients in Refractory Cardiogenic Shock. Circ.Heart Fail. 2020;13(3):e005853

Viereck J, Bührke A, Foinquinos A, Chatterjee S, Kleeberger JA, Xiao K, Janssen-Peters H, Batkai S, Ramanujam D, Kraft T, Cebotari S, Gueler F, Beyer AM, Schmitz J, Bräsen JH, Schmitto JD, Gyöngyösi M, Löser A, Hirt MN, Eschenhagen T, Engelhardt S, Bär C, Thum T. Targeting muscle-enriched long non-coding RNA H19 reverses pathological cardiac hypertrophy. Eur.Heart J. 2020;41(36):3462-3474

Waldenburger N, Steinecke M, Peters L, Jünemann F, Bara C, Zimmermann T. Depression, anxiety, fear of progression, and emotional arousal in couples after left ventricular assist device implantation. ESC.Heart Fail. 2020;7(5):3022-3028

Weber N, Kowalski K, Holler T, Radocaj A, Fischer M, Thiemann S, de la Roche J, Schwanke K, Piep B, Peschel N, Krumm U, Lingk A, Wendland M, Greten S, Schmitto JD, Ismail I, Warnecke G, Zywietz U, Chichkov B, Meissner J, Haverich A, Martin U, Brenner B, Zweigerdt R, Kraft T. Advanced Single-Cell Mapping Reveals that in hESC Cardiomyocytes Contraction Kinetics and Action Potential Are Independent of Myosin Isoform. Stem Cell.Reports 2020;14(5):788-802

Williams B, Löbel W, Finklea F, Halloin C, Ritzenhoff K, Manstein F, Mohammadi S, Hashemi M, Zweigerdt R, Lipke E, Cremaschi S. Prediction of Human Induced Pluripotent Stem Cell Cardiac Differentiation Outcome by Multifactorial Process Modeling. Front.Bioeng.Biotechnol. 2020;8:851

Wolfien M, Klatt D, Salybekov AA, Ii M, Komatsu-Horii M, Gaebel R, Philippou-Massier J, Schrinner E, Akimaru H, Akimaru E, David R, Garbade J, Gummert J, Haverich A, Hennig H, Iwasaki H, Kaminski A, Kawamoto A, Klopsch C, Kowallick JT, Krebs S, Nesteruk J, Reichenspurner H, Ritter C, Stamm C, Tani-Yokoyama A, Blum H, Wolkenhauer O, Schambach A, Asahara T, Steinhoff G. Hematopoietic stem-cell senescence and myocardial repair - Coronary artery disease genotype/phenotype analysis of post-MI myocardial regeneration response induced by CABG/CD133+ bone marrow hematopoietic stem cell treatment in RCT PERFECT Phase 3. EBioMedicine 2020;57:

Zimpfer D, Fiane AE, Larbalestier R, Tsui S, Jansz P, Simon A, Schueler S, Strueber M, Schmitto JD. Long-Term Survival of Patients With Advanced Heart Failure Receiving an Left Ventricular Assist Device Intended as a Bridge to Transplantation: The Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System. Circ.Heart Fail. 2020;13(3):e006252

Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, Morshuis M, Shaw SM, Saeed D, Lavee J, Heatley G, Gazzola C, Garbade J. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. Eur.Heart J. 2020;41(39):3801-3809

Zippusch S, Helms F, Lau S, Klingenberg M, Schrimpf C, Haverich A, Wilhelmi M, Böer U. Perfusion promotes endothelialized pore formation in high concentration fibrin gels otherwise unsuitable for tube development. Int.J.Artif.Organs 2021;44(2):130-138

Zormpas C, Eiringhaus J, Hillmann HAK, Hohmann S, Müller-Leisse J, Schmitto JD, Veltmann C, Duncker D. A novel screening tool to unmask potential interference between S-ICD and left ventricular assist device. J.Cardiovasc. Electrophysiol. 2021;31(12):3286-3292

Zormpas C, Eiringhaus J, Hillmann HAK, Hohmann S, Müller-Leisse J, Schmitto JD, Veltmann C, Duncker D. Eligibility for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in patients with left ventricular assist device. J.Interv. Card.Electrophysiol. 2021;60(2):303-311

Zouhair S, Sasso ED, Tuladhar SR, Fidalgo C, Vedovelli L, Filippi A, Borile G, Bagno A, Marchesan M, Giorgio R, Gregori D, Wolkers WF, Romanato F, Korossis S, Gerosa G, Iop L. A Comprehensive Comparison of Bovine and Porcine Decellularized Pericardia: New Insights for Surgical Applications. Biomolecules 2020;10(3):

Übersichtsarbeiten

Kaltenborn A, Krezdorn N, Hoffmann S, Gutcke A, Haastert-Talini K, Vogt PM, Haverich A, Wiegmann B. Ex vivo limb perfusion for traumatic amputation in military medicine. Mil.Med.Res. 2020;7(1):21

Mariani S, Napp LC, Lo Coco V, Delnoij TSR, Luermans JGLM, Ter Bekke RMA, Timmermans C, Li T, Dogan G, Schmitto JD, Maessen J, Maesen B, Lorusso R. Mechanical circulatory support for life-threatening arrhythmia: A systematic review. Int.J.Cardiol. 2020;308:42-49

Mariani S, Richter J, Pappalardo F, Belohlavek J, Lorusso R, Schmitto JD, Bauersachs J, Napp LC. Mechanical circulatory support for Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis. Int.J.Cardiol. 2020;316:31-39

Werlein C, Seidel A, Warnecke G, Gottlieb J, Laenger F, Jonigk D. Lung Transplant Pathology: An Overview on Current Entities and Procedures. Surg.Pathol.Clin. 2020;13(1):119-140

Zhong S, Golpon H, Zardo P, Borlak J. miRNAs in lung cancer. A systematic review identifies predictive and prognostic miRNA candidates for precision medicine in lung cancer. Transl.Res. 2021;230:164-196

Buchbeiträge, Monografien

Coffee M, Biswanath S, Bolesani E, Zweigerdt R. Heart Muscle Tissue Engineering. In: Brand-Saberi Beate[Hrsg.]: Essential Current Concepts in Stem Cell Biology. Cham: Springer International Publishing , 2020. S. 99-121

Toumpaniari S, Hilfiker A, Haverich A, Korossis S. Decellularized Vascular Grafts. In: Walpoth Beat H.;Bergmeister,Helga;Bowlin,Gary L.;Kong,Deling;Rotmans,Joris I.;Zilla,Peter[Hrsg.]: Tissue-Engineered Vascular Grafts. Cham: Springer International Publishing , 2020. S. 207-269

Abstracts

2020 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Chauhan K (Dr. rer. nat. M.Sc.): Effect of oxidative stress on the behavior of endothelial cells seeded onto gas exchange membranes.

Franzke K (Dr. med.): Ergebnisse der pulmonalen Metastasenchirurgie - Vergleich der Laserresektion mit konventionellen Resektionstechniken.

Heimeshoff J (Dr. med.): Tragbare Defibrillatorwesten zum Schutz vor postoperativen ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen.

Ichanti H (PhD Tissue Engineering M.Sc.): Development of artificial vascularized scaffolds for tissue engineering.

Jeinsen N (Dr. med.): Biokompatibilität von intensiviert dezellularisierten equinen Arteriae Carotides in einem subkutanen Implantationsmodell in Ratten und in einem humanen in-vitro-Modell.

Mester N (Dr. med.): Individuelle Immunantwort gegenüber dezellularisierten pulmonalen Homografts.

Obed D (Dr. med.): Langzeitergebnisse der total arteriellen Revaskularisation mittels Arteria thoracica interna sinistra und Arteria radialis T-Grafts im Vergleich zu aortokoronaren Venenbypässen in der Koronararterienchirurgie.

Przybylek B (Dr. med.): Neuer Zytokin-Score als Indikator für fortgeschrittene Transplantatvaskulopathie nach orthotoper Herztransplantation.

Schulz J (Dr. med.): Langzeitergebnisse der Mitroflow Aortenklappen-Prothese bei über 800 Patienten: begrenzte Durabilität und Mechanismen der Dysfunktion.

Schwäblein IF (Dr. med.): Ergebnisse der ersten 100 Patienten, die mit minimal invasiver Technik ein HeartWare Linksherzunterstützungssystem erhielten.

Master

Marth N (M.Sc.): Generation of human induced Pluripotent Stem (iPS) Reporter Cell Lines using Designer Nucleases.

Schild Y (M.Sc.): In vitro modelling of Loeys-Dietz-Syndrome pathophysiology utilizing patient specific hiPSC derived smooth muscle cells.

von Schledorn L (M.Sc.): Characterization of a Primary Ciliary Dyskinesia-Patient Specific hiPSC Line and Differentiation Towards Respiratory Epithelial Cells.

Bachelor

Koitka F (B.Sc.): GFP to BFP Conversion to Visualize and Establish CRISPR-Based Prime Editing in Human iPSCs.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gruh, Ina (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board Mitglied von Annals of Anatomy); Gutachtertätigkeit für: DFG, Acta Biomaterialia, Biomaterials, Cells, International Journal of Molecular Sciences, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Frontiers in Cardiovascular Medicine; REBIRTH – Forschungszentrum für translationale regenerative Medizin - Steering Committee; PhD-Programm-Kommission Regenerative Sciences.

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): Reviewer: Acta Biomaterialia, Annals of Biomedical Engineering, Basic Research in Cardiology, Biomaterials, Biotechnology and Bioengineering, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Tissue Engineering, Xenotransplantation.

us, Fabio (Dr.): Ärztekammer Niedersachsen, Deutschland, Mitglied; Deutsche Transplantation Gesellschaft, Deutschland, Mitglied; European Association for Cardiothoracic Surgery, Grossbritannien und Nordirland, Mitglied; General Medical Council, Grossbritannien und Nordirland, Mitglied; International Society of Heart and Lung Transplantation, Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied

Martens, Andreas (Prof. Dr.): Kommission für Aortenchirurgie der DGTHG, Deutschland; Kommission für Nachwuchsförderung sowie Weiter- und Fortbildung der DGTHG, Deutschland; Task Force Aortic Dissection, EACTS, Europäische Union

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Gastprofessor und Mitglied des Wissenschaftsrates der Russischen Universität der Völkerfreundschaft in Sotschi, Vizekoordinator des Forschungszentrum für translationale regenerative Medizin – REBIRTH, Mitglied des Beirats der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ), Vizepräsident der Arbeitsgruppe Regenerative Medizin der „European Technology Platform Nanomedicine" (ETPN), Vorsitzender des PhD-Programms „Regenerative Sciences", Mitglied des erweiterten Vorstands und Gründungsmitglied des Deutschen Stammzellnetzwerks (GSCN), Alterspräsident des GSCN, Mitglied des Avisory Boards von „Regenerative Medicine Crossing Boarders" (RegMed XB); Tätigkeit als Editor / Editorial Board Mitglied: Editor Bereich Stammzellen/Regenerative Medizin des internationalen Journals Primate Biology, Mitglied des Editorial Boards: Astrakhan Medical Journal, International Journal of Stem cell Research & Therapy (IJSCRT), World Journal of Stem Cells, Journal of Biological Chemistry. Gutachtertätigkeiten: 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, Landesstiftung Baden-Würtemberg, Life Sciences Programm NRW, 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).

Niehaus, Adelheid (PD Dr.): Herausgeber der Rubrik CME der Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Springer Verlag, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Präsidium der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Deutschland, Vorstandsmitglied

Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.): MITGLIEDSCHAFT IN GESELLSCHAFTEN, BERUFSVERBÄNDEN & GREMIEN German Stem Cell Network (GSCN), Gutachtertätigkeit für Stem Cell Research & Therapy, French National Research Agency | ANR

Sarikouch, Samir (Prof. Dr. med.) Gutachter für die Europäische Kommission für den Call Health, demographic change and well-being – Call Personalised Medicine in HORIZON 2020, SC1-PM-16-2017: In-silico trials for developing and assessing biomedical products; Gutachter für die British Heart Foundation; Projekt-Monitor für die Europäische Kommission des HORIZON 2020 Projektes - In Vivo Spectral Photon Counting CT Molecular Imaging in Cardio- and Neuro-Vascular Diseases (SPCCT) Grant Agreement No. 668142; Reviewer für: Circulation: Cardiovascular Imaging; JACC: Cardiovascular Imaging; Heart; Cardiology in the Young; Journal of Heart Valve Disease; Journal of Magnetic Resonance Imaging; International Journal of Cardiovascular Imaging; European Radiology; The International Journal of Artificial Organs; The Annals of Thoracic Surgery; European Journal for Cardiothoracic Surgery.

Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.): MITGLIEDSCHAFT IN GESELLSCHAFTEN, BERUFSVERBÄNDEN & GREMIEN: Deutscher Hochschulverband (DHV), German Stem Cell Network (GSCN), Review Board des PhD Programms Regenerative Sciences und der International Society for Stem Cell Research (ISSCR). REVIEWER FÜR GESELLSCHAFTEN DER WISSENSCHAFTSFÖRDERUNG: Bildungsministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC; UK), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), European Research Council (ERC), FWF Austrian Science Fund, Indian Alliance DBT Welcome Trust, Israel Science Fundation (ISF), Swiss 3R Competence Center, Welcome Trust (UK), Wiener Wissenschafts-, Forschungs-, und Technologiefonds. REVIEWER FÜR FACHZEITSCHRIFTEN (beispielhaft): Biomaterials, European Heart Journal, Stem Cell Reports, Cell Reports, Circulation Research, Journal Molecular Cellular Cardiology, Nature Biotechnology, Nature Materials, Nature Methods, PNAS, Science Advances, Stem Cells, Stem Cells Translational Medicine.

Klinik für Kinderchirurgie

Direktor: Prof. Dr. Benno Ure

Tel.: 0511-532 9060 • E-Mail: Ure.Benno@mh-hannover.de • www.kinderchirurgie-mhh.de

Keywords: Neonatale Immunologie, Gallengangatresie, Thoraxwand, Lungenchirurgie, Kinderonkologie, Kinderurologie

Forschungsprofil

Für ihre klinischen Entwicklungen und wissenschaftlichen Leistungen ist die Klinik für Kinderchirurgie der MHH international ausgewiesen. Die experimentelle Forschung ist fokussiert auf immunologische Aspekte des Neugeborenen und Kleinkindes. Wichtig sind diese Aspekte bei der Adaptation des Neugeborenen an die Umwelt und der damit verbundenen spezifischen Krankheitsbilder, wie beispielsweise der Probleme bei der Stressverarbeitung. Im immunologischen Zusammenhang ist zudem die Ätiologie, Prävention und Therapie der Erkrankungen der Gallenwege beim Neugeborenen ein besonderer Schwerpunktbereich. Hier ist der Fokus auf die immunologischen Pathomechanismen der Gallengangatresie gerichtet.

Die Kinderchirurgie der MHH ist besonders auch klinisch wissenschaftlich aktiv. Es handelt sich um Studien zur Neonatalchirurgie, Gallengangatresie, Thoraxchirurgie, insbesondere Lungenchirurgie und Trichterbrustkorrektur und um Studien zur Leistungsfähigkeit von Chirurgen. Weitere Schwerpunkte betreffen die Kinderonkologie. In diesem Bereich wird gemeinsam mit der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie gearbeitet.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Reduziert die systematische Enterostoma-Stuhlumfüllung nach Enterostoma-Anlagen die Zeit bis zum vollständigen enteralen Kostaufbau nach Enterostoma-Rückverlagerung?

Bei Neu- und Frühgeborenen können entzündliche und ischämische Darmerkrankungen wie die Nekrotisierende Enterokolitis und die Fokale intestinale Perforation die Anlage eines Enterostomas zur Entlastung des Darms erfordern. Betroffen hiervon sind in Deutschland ca 1-3:1.000 Neugeborenen im Jahr. Nach der Anlage eines Enterostomas nimmt der abführende Schenkel des Darms nicht mehr an der Absorption von Nährstoffen sowie am entero-hepatischen Kreislauf teil. Dies kann zur Dystrophie führen und eine parenterale Ernährung mit dem Risiko relevanter Nebenwirkungen wie katheterassoziierte Sepsis, Cholestase und Leberfunktionsstörungen nach sich ziehen. Zum Zeitpunkt der Rückverlagerung des Stomas und der Reanastomisierung der Darmenden findet der Chirurg häufig einen signifikanten Kalibersprung zwischen dem proximalen und distalen Stomaschenkel vor, was eine sichere Anastomosierung erschweren kann. Vermutet wird, dass die über Wochen dauernde fehlende Stuhlpassage mit konsekutiver Zottenatrophie auch den enteralen Kostaufbau nach Enterostomarückverlagerung verzögert und die Dauer der parenteralen Ernährung verlängert.

Hypothese der Studie

Folgende Hypothese soll im Rahmen dieser Studie untersucht werden: „Der Stuhltransfer zwischen zwei Enterostomata reduziert die Zeit bis zum vollständigen enteralen Kostaufbau nach Enterostoma-Rückverlagerung".

Ziel der Studie

Mit dieser Studie soll gezeigt werden, ob die Stuhlumfüllung zwischen Enterostoma-Anlage und - Rückverlagerung bei Neugeborenen die Zeit bis zum vollständigen enteralen Kostaufbau nach Enterostoma-Rückverlagerung reduziert. Kann dies gezeigt werden, wird angestrebt die entsprechenden Behandlungs-Leitlinien dahingehend zu aktualisieren. Wird schneller voll enteral ernährt, führt dies zu einer Verkürzung der Dauer der parenteralen Ernährung und Einschränkung damit verbundener Nebenwirkungen, sowie einer Reduzierung des Krankenhausaufenthaltes des Patienten. Ebenso würde ein gesundheitsökonomischer Nutzen, wie ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation, resultieren.

Studiendesign und Endpunkte

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offen-prospektive, Parallelgruppen-kontrollierte Studie. Sie vergleicht die Behandlungsmethoden der Umfüllung und Nicht-Umfüllung des kindseigenen Stuhls in der Zeit zwischen der Anlage eines Enterostomas und dessen Rückverlagerung. Dabei steht im Vordergrund die Zeit von der Operation zur Rückverlagerung des Stomas bis zum vollständigen enteralen Kostaufbau.

Aktueller Stand

Die Rekrutierung wurde zum 15. Juni 2018 begonnen. Der erste Patient wurde am 19. Juni 2018 randomisiert. Es sind aktuell 43 Patienten (Stand Juni 2021) eingeschlossen.

Im Laufe der Protokoll-Amendements wurden weitere Studienzentren rekrutiert. Aktuell in Bearbeitung sind zwei niederländische Kliniken (Rotterdam u. Amsterdam).

» Projektleitung: Madadi-Sanjani, Omid (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Biliary atresia and releated diseases BARD - Bruges 2020

» Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr.)

Charakterisierung humaner Peritoneal- und Pleuramakrophagen

» Projektleitung: Elyas, Amr Obaid H, Schukfeh, Nagoud (PD Dr.); Förderung: B. Braun-Stiftung Melsungen

Klinikpartnerschaften - Partner stärken Gesundheit

» Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für internationale Zusammenarbeit (GIZ) GmbH

Pediatric Surgery in Pakistan - Bridging the Gaps

» Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr.)

MUCFIRE Studie

» Projektleitung: Kübler, Joachim (Dr.); Förderung: Universität Leipzig

Schwermetallbelastung bei Trichterbrustkorrektur

» Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr.); Förderung: Erwin-Röver-Stiftung Hannover

Abakterielle Entzündungsreaktion nach Trichterbrustkorrektur am murinen Modell

» Projektleitung: Fortmann, Caroline (Dr.)

Analyse unerwarteter Ereignisse in der Kinderchirurgie- Auswertung von Komplikationen, Organisationsproblemen und Fehlern

» Projektleitung: Brendel, Julia (Dr.)

ERNICA Consensus Project on Perioperative and Surgical Management of Esophageal Atresia
» Projektleitung: Ure, Benno (Prof. Dr.)

Erstellen von Qualitätsparameter zur Versorgung von Patienten mit Ösophagusatresie auf europäischer Ebene für EPSA/ERNICA
» Projektleitung: Brendel, Julia (Dr.)

Langzeit-Follow-up bei Patienten nach offener oder laparoskopischer Choledochuszystenresektion im Kindesalter
» Projektleitung: Schukfeh, Nagoud (PD Dr.)

Lebensqualität Ösophagusatresie - EA-QOL-project: Establishment of a Quality of Life Index for patients with esophageal atresia
» Projektleitung: Dingemann, Jens (Prof. Dr.)

Metallabrieb nach minimalinvasiver Trichterbrustkorrektur - klinische Studie
» Projektleitung: Fortmann, Caroline (Dr.)

Morbidität nach Hypospadiekorrektur: Nationale Analyse von Kostenträgern
» Projektleitung: Hofmann, Alejandro Daniel (PD Dr.)

Stuhlkarten-Screening zur Früherkennung der Gallengangatresie in Niedersachsen
» Projektleitung: Madadi-Sanjani, Omid (Dr.)

Originalpublikationen

Beck CE, Sümpelmann R, Nickel K, Keil O, Kuebler JF, Boethig D, Witt L, Dennhardt N. Systemic and regional cerebral perfusion in small infants undergoing minor lower abdominal surgery under awake caudal anaesthesia: An observational study. Eur.J.Anaesthesiol. 2020;37(8):696-700

Bloemeke J, Witt S, Bullinger M, Dingemann J, Dellenmark-Blom M, Quitmann J. Health-Related Quality of Life Assessment in Children and their Families: Aspects of Importance to the Pediatric Surgeon. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;30(3):232-238

Dellenmark-Blom M, Quitmann J, Dingemann C. Health-Related Quality of Life in Patients after Repair of Esophageal Atresia: A Review of Current Literature. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;30(3):239-250

Dingemann C, Brendel J, Wenskus J, Pirr S, Schukfeh N, Ure B, Reinshagen K. Low gestational age is associated with less anastomotic complications after open primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. BMC Pediatr. 2020;20(1):267

Dingemann C, Eaton S, Aksnes G, Bagolan P, Cross KM, De Coppi P, Fruithof J, Gamba P, Goldschmidt I, Gottrand F, Pirr S, Rasmussen L, Sfeir R, Slater G, Suominen J, Svensson JF, Thorup JM, Tytgat SHAJ, van der Zee DC, Wessel L, Widenmann-Grolig A, Wijnen R, Zetterquist W, Ure BM. ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Long-Gap Esophageal Atresia: Perioperative, Surgical, and Long-Term Management. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;

Dingemann J, Dellenmark-Blom M, Quitmann JH. Health-Related Quality of Life in Pediatric Surgical Patients and their Caretakers. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;30(3):223-224

Ebert AK, Zwink N, Reutter HM, Jenetzky E, Stein R, Hölscher AC, Lacher M, Fortmann C, Obermayr F, Fisch M, Mortazawi K, Schmiedeke E, Promm M, Hirsch K, Schäfer FM, Rosch WH. Treatment Strategies and Outcome of the Exstrophy-Epispadias Complex in Germany: Data From the German CURE-Net. Front.Pediatr. 2020;8:174

Martynov I, Gosemann JH, Hofmann AD, Kuebler JF, Madadi-Sanjani O, Ure BM, Lacher M. Vacuum-assisted closure (VAC) prevents wound dehiscence following posterior sagittal anorectoplasty (PSARP): An explorato-

ry case-control study. J.Pediatr.Surg. 2020;

Möhn N, Bruni E, Schröder A, Frömmel S, Gueler F, Vieten G, Prinz I, Kuebler JF, Petersen C, Klemann C. Synthetic retinoid AM80 inhibits IL-17 production of gamma delta T cells and ameliorates biliary atresia in mice. Liver Int. 2020;40(12):3031-3041

Schukfeh N, Elyas A, Viemann D, Ure BM, Froemmel S, Park JK, Kuebler JF, Vieten G. Phenotypic Switch of Human Peritoneal Macrophages during Childhood. Eur.J.Pediatr.Surg. 2021;31(1):86-94

Uecker M, Lehmann U, Braubach P, Schukfeh N, Madadi-Sanjani O, Ure BM, Petersen C, Kuebler JF. Choledochal Cysts Resected during Childhood Show No Mutations of KRAS and BRAF as Early Markers of Malignancy in Cholangiocytes. Eur.J.Pediatr.Surg. 2021;31(1):20-24

Uecker M, Ure BM, Dingemann J. Ethical Publication Standards in Articles Reporting on Novel Surgical Methods: Analysis of Three Pediatric Surgical Journals. Eur.J.Pediatr.Surg. 2021;31(1):34-39

Witt S, Blömeke J, Bullinger M, Dingemann J, Quitmann J. Basic Principles of Health-Related Quality of Life in Parents and Caregivers of Pediatric Surgical Patients with Rare Congenital Malformations-A Scoping Review. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;30(3):225-231

Zhang R, Gehlen J, Kawalia A, Melissari MT, Dakal TC, Menon AM, Höfele J, Riedhammer K, Waffenschmidt L, Fabian J, Breuer K, Kalanithy J, Hilger AC, Sharma A, Hölscher A, Boemers TM, Pauly M, Leutner A, Fuchs J, Seitz G, Ludwikowski BM, Gomez B, Hubertus J, Heydweiller A, Kurz R, Leonhardt J, Kosch F, Holland-Cunz S, Münsterer O, Ure B, Schmiedeke E, Neser J, Degenhardt P, Märzheuser S, Kleine K, Schäfer M, Spychalski N, Deffaa OJ, Gosemann JH, Lacher M, Heilmann-Heimbach S, Zwink N, Jenetzky E, Ludwig M, Grote P, Schumacher J, Thiele H, Reutter H. Human exome and mouse embryonic expression data implicate ZFHX3, TRPS1, and CHD7 in human esophageal atresia. PLoS One 2020;15(6):e0234246

Zoeller C, Kuebler JF, Ure BM, Brendel J. Incidence of complications, organizational problems, and errors: Unexpected events in 1605 patients. J.Pediatr.Surg. 2020;

Übersichtsarbeiten

Uecker M, Kuebler JF, Ure BM, Schukfeh N. Minimally Invasive Pediatric Surgery: The Learning Curve. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;30(2):172-180

Buchbeiträge, Monografien

Puri P, Dingemann J. Pulmonary Air Leaks. In: Puri Prem[Hrsg.]: Pediatric Surgery : Vol. 1 General Principles and Newborn Surgery. Berlin, Heidelberg: Springer , 2020.

Promotionen

Möhn N (Dr. med.): Effekte synthetischer Retinoid-Rezeptor-Liganden auf IL-17 produzierende γ T-Zellen in der experimentellen Gallengangatresie.

Wilde, Anne-Christin B (Dr. med.): Regulation und Pharmakologische Inhibition von CD26 Dipeptidyl Peptidase-4 auf aß- und ?d- T-Zell-Subpopulationen in der Gallengangatresie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Petersen, Claus (Prof. Dr.): BARD - Biliary Atresia and Related Diseases, Europäische Union, Gründungsmitglied; Chestwall International Group, Deutschland, Gründungsmitglied

Ure, Benno (Prof. Dr.): Deutsche Krankenversicherung - DKV, Deutschland, Stellvertretender Vorsitzender des Scientific Boards; ERNICA, Europäische Union, Workflow-Coordinator im EU-Projekt "European Reference Network on Gastrointestinal Anomalies" (ERNICA) für den Bereich Ösophagus; European Journal of Pediatric Surgery, Deutschland, Editor in Chief; European Pediatric Surgical Association, Europäische Union, Board Member; International Pediatric Endosurgical Group, Vereinigte Staaten von Amerika, Board Member; International Pediatric Surgical Research, Europäische Union, Editorial Consultant and Board Member; Journal Pediatric Surgery, Europäische Union, Co-Editor

Klinik für Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Direktor: Prof. Dr. Peter Vogt

Tel.: 0511-532 8860 • E-Mail: Vogt.Peter@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/klinik-fuer-plastische-aesthetische-hand-und-wiederherstellungschirurgie/forschung

Keywords: Tissue Engineering, Tumorbiologie, Spider Silk Laboratory Spinnenseide, Nerve grafts ,Biomaterialforschung, Regeneration, Wundheilung, Axolotl

Forschungsprofil

Die Forschungstätigkeit der Abteilung ist auf die Entwicklung neuer operativer und nicht-operativer Lösungsansätze für klinische plastisch-rekonstruktive Herausforderungen ausgerichtet. Zentrales Ziel ist jeweils die klinische Translation, also die Verfügbarkeit der Erkenntnisse für die Verbesserung der Versorgung unserer Patientinnen und Patienten. Abgedeckt werden alle Teilbereiche der Plastisch-Rekonstruktiven Chirurgie mit besonderem Schwerpunkt auf der Gewebe-Regeneration, insbesondere von Nerven, Weichteilen und Haut. Es werden sowohl Heilungsverläufe untersucht, als auch zell- und implantat-/transplantatgestützte Therapien entwickelt und evaluiert.

Wichtige Aspekte der grundlagenwissenschaftlichen Arbeit sind neben der Nachhaltigkeit der Ansätze auch die Entwicklung und Anwendung von Alternativen zu Tierversuchen. Die Verwendung humaner Gewebespenden ermöglicht in vielen Projekten eine Forschung mit größtmöglicher Nähe zum Zielorganismus Mensch. Diese ermöglichen die Untersuchung von Wechselbeziehungen der Zellen untereinander und zu ihrer Umwelt, die Identifikation von Signalübertragungsketten und Folgeprozessen (insbesondere am Mammakarzinom). Das klinische Potential von adulten humanen Fettstammzellen (ASC) wird im Bereich des Tissue Engineerings von Knochen, Knorpel- und Sehnengewebe untersucht. Hierbei kommt unter anderem Bioreaktortechnologie zum Einsatz, die von der Abteilung selbst entwickelt wurde und wird. Im Bereich der Mammakarzimonforschung werden auf Basis der Ergebnisse zur Rolle des Proteins Lifeguard bei der Unterdrückung der Auslösung der Apoptose innovative Therapieansätze entwickelt.

Mit den abteilungseigenen Tierhaltungen im Spider Silk Laboratory und dem Ambystoma Mexicanum Bioregeneration Center stehen vielseitig einsetzbare bzw. zu untersuchende natürliche Ressourcen zur Verfügung. Seit 2004 wurden Ansätze zur medizinischen Anwendung von Spinnenseide entwickelt, seit 2019 kann das Biomaterial im Rahmen von Heilversuchen zur Behandlung langstreckiger Nervendefekte in der Klinik eingesetzt werden. Hiermit bietet die MHH ein Therapieverfahren mit Alleinstellungsmerkmal an. Dass auch andere chirurgische Disziplinen von diesem profitieren könnten zeigt die jüngst begonnene Kooperation mit der Klinik für Urologie. Hier erhielten innerhalb der letzten Monate bereits sieben Patienten Spinnenseideinterponate nach radikaler Prostathektomie. Eine Studie zur Wirksamkeit der Therapie befindet sich bereits in Planung.

Mit den verschiedenen amystomatiden Amphibien verfügt die Abteilung über eine einzigartige Ressource zur Entwicklung regenerativer Strategien wie zum Beispiel dem Einsatz der der am Axolotl entdeckten Lipoxygenase „AmbLOXe", welche mittlerweile rekombinant hergestellt werden kann und aktuell hinsichtlich der Eignung als Arzneimittel zur Verbesserung der menschlichen Wundheilung untersucht wird. Darüber hinaus wurden erstmals im Hautsekret des Axolotl exprimierte Peptide identifiziert, die möglicherweise zur Entwicklung neuartiger Antibiotika geeignet sein könnten.

Mit der von der Abteilung etablierten MHH Hautbank steht ab Mitte 2021 eine Versorgungseinheit für allogene kryokonservierte Spenderhaut für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Um die langfristige Toleranz allogenen Gewebes nach Transplantation zu

erhöhen wird die topische Applikation verschiedener Proteine zur Reduktion der Antigenpräsentation untersucht.

Zur Verbesserung des Überlebens (re)transplantierter autologer Gewebe bzw. Gliedmaßen werden Perfusionstechniken (weiter)entwickelt.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Quality of life after (solid) organ transplantation
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

Anatomische Aufarbeitung der Innervation des Handgelenks
» Projektleitung: Stögner, Viola (Dr. med. univ.)

Tissue Engineering von Sehnen auf einer Spinnenseidematrix
» Projektleitung: Schlottmann, Frederik (Dr.)

Attenuation of cytokine release in acute burn and TEN patients
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

VCA Immunstealthing via ex-vivo perfusion
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

Optimization of ex-vivo perfusates to attenuate ischemic injury and ischemia reperfusion injury
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

Histological and immunological characteristics of vascularized composite allotransplantation in humans
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

wIRA im klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Setting
» Projektleitung: Bingöl, Alperen (Dr.)

Improved pain control in superficial (burn) wounds with local anaesthetic wound gel
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

Improvement of infrastructural hand desinfection through foam based desinfectant release
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

Ex-vivo perfusion of traumatic amputations of the upper extremity
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

Effect of different ex-vivo storage modalities on nerval tissue integrity
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

Identification of novel donor grafts for facial reanimation
» Projektleitung: Krezdorn, Nicco (PD Dr.)

Arterhaltende Maßnahmen für Querzahnmolche
» Projektleitung: Strauß, Sarah (Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Einfluss wassergefilterter Infrarotstrahlung auf die kutane Heilung im Meshgraft-Explantationsmodell

» Projektleitung: Vogt, Peter Maria (Prof. Dr.); Förderung: Dr. med. h. c. Erwin Braun Stiftung

Entwicklung eines US11 Biopharmazeutikums zur lokalen Unterdrückung der Immunantwort nach Transplantation.

» Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Förderung: VHV Stiftung

Evaluation gentechnischerStrategien zur Entwicklung universeller Spenderhaut

» Projektleitung: Strauß, Sarah (Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Regenerationsforschung

» Projektleitung: Vogt, Peter Maria (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

PÄHW-Forschung

» Projektleitung: Vogt, Peter Maria (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Spinnen und Amphibien begeistern Schüler*innen für die Wissenschaft

» Projektleitung: Strauß, Sarah (Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Vergleich von Titan-Herbertschraubenosteosynthese bei Kahnbeinfrakturen mit Osteosynthese durch die bioabsorbierbare Komp- ressionsschraube MAGNEZIX CS: Die randomisierte kontrollierte Multicenterstudie SCAMAG.

» Projektleitung: Könneker, Sören (PD Dr.); Förderung: Syntellix AG

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Dastagir, Khaled (Dr.)

Originalpublikationen

An Y, Reimers K, Allmeling C, Liu J, Lazaridis A, Strauss S, Vogt PM. Large-Volume Vascularized Muscle Grafts Engineered From Groin Adipose Tissue in Perfusion Bioreactor Culture. J.Craniofac.Surg. 2020;31(2):588-593

An Y, Reimers K, Nie FF, Allmeling C, Liu JL, Lazaridis A, Strauß S, Qin ZL, Xue HY, Chen LJ, Li B, Li D, Vogt PM. In vitro Flow Perfusion Maintaining Long-term Viability of the Rat Groin Fat Flap: A Novel Model for Research on Large-scale Engineered Tissues. Chin.Med.J.(Engl) 2018;131(2):213-217

Baier C, Ebadi E, Mett TR, Stoll M, Küther G, Vogt PM, Bange FC. Epidemiologic and Molecular Investigation of a MRSA Outbreak Caused by a Contaminated Bathtub for Carbon Dioxide Hydrotherapy and Review of the Literature. Can.J.Infect.Dis.Med.Microbiol. 2020;2020:1613903

Bingoel AS, Krezdorn N, Jokuszies A, Dastagir K, Vogt PM, Mett TR. Hot bathtub, cold consequences - Misleading wounds after scald injuries: A retrospective analysis. J.Burn Care.Res. 2021;42(3):390-397

Dastagir K, Vehling M, Könneker S, Bingoel AS, Kaltenborn A, Jokuszies A, Vogt PM. Spread of Hand Infection According to the Site of Entry and Its Impact on Treatment Decisions. Surg.Infect.(Larchmt) 2021;22(3):318-325

Gamrekelashvili J, Kapanadze T, Sablotny S, Ratiu C, Dastagir K, Lochner M, Karbach S, Wenzel P, Sitnow A, Fleig S, Sparwasser T, Kalinke U, Holzmann B, Haller H, Limbourg FP. Notch and TLR signaling coordinate monocyte cell fate and inflammation. Elife 2020;9:e57007

Kuhbier MA, Könneker S, Dastagir K, Alawi SA, Vogt PM, Kuhbier JW. Tierbissverletzungen durch heimische und wilde Tiere - eine retrospektive Analyse und Erstellung eines prognostischen Scores. Handchir.Mikrochir.Plast.Chir. 2020;52(2):96-106

Liebsch C, Fliess M, Kuhbier JW, Vogt PM, Strauss S. Nephila edulis-breeding and care under laboratory conditions. Dev. Genes Evol. 2020;230(2):203-211

Luketina R, Luketina TLH, Antoniou SA, Köhler G, Könneker S, Manzenreiter L, Wundsam H, Koch OO, Knauer M, Emmanuel K. Prospecti-

ve randomized controlled trial on comparison of standard CO2 pressure pneumoperitoneum insufflator versus AirSeal(R). Surg.Endosc. 2020;

März V, Vogt PM. Skin Healing of Deep Second Degree Burn Injuries in Four Individuals Sustained in a Boat Explosion : Results after Different Approaches. Eur Burn J 2020;1(1):191-195

Mett TR, Pfeiler PP, Luketina R, Bingöl AS, Krezdorn N, Vogt PM. Surgical treatment of gynaecomastia: a standard of care in plastic surgery. Eur J Plastic Surg 2020;43:389-398

Moellhoff N, Prantl L, Behr B, Beier JP, Daigeler A, Dragu A, Eisenhardt SU, Fuchs PC, Germann G, Hirsch T, Horch RE, Infanger M, Jakubietz R, Kneser U, Langer S, Lehnhardt M, Machens HG, Mailänder P, Reichert B, Radtke C, Schaefer DJ, Siemers F, Stark GB, Steinau HU, Vogt PM, Giunta RE. Register Forschungsförderung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) und Forschungsförderungsbericht 2019/2020. Handchir.Mikrochir.Plast.Chir. 2021;53(2):110-118

Paprottka FJ, Klimas D, Krezdorn N, Schlarb D, Trevatt AEJ, Hebebrand D. Cook-Swartz Doppler Probe Surveillance for Free Flaps-Defining Pros and Cons. Surg.J.(N.Y) 2020;6(1):e42-e46

Peck CT, Strauß S, Stahl GL, Vogt PM, Busche MN. Mannose-binding lectin (MBL) and the lectin complement pathway play a role in cutaneous ischemia and reperfusion injury. Innov Surg Sci 2020;5(1-2):43-51

Pfeiler PP, Luketina R, Dastagir K, Vogt PM, Mett TR, Kaltenborn A, Konneker S. Expected Reduction of The Nipple-Areolar Complex Over Time After Treatment of Gynecomastia with Ultrasound-Assisted Liposuction Mastectomy Compared to Subcutaneous Mastectomy Alone. Aesthetic Plast.Surg. 2021;45(2):431-437

Stögner VA, Kaltenborn A, Laser H, Vogt PM. Hand injuries in sports - a retrospective analysis of 364 cases. BMC Musculoskelet.Disord. 2020;21(1):826

van Bömmel L, Könneker S, Sonnow L, Krezdorn N, Schmiedl A, Vogt PM. Bone Tunnel Orientation in Suspension Arthroplasty of the Thumb Carpometacarpal Joint: An Anatomical Cadaver Study. Hand (N.Y) 2020;

Werner D, Alawi SA. Hand Bionic Score: a clinical follow-up study of severe hand injuries and development of a recommendation score to supply bionic prosthesis. Eur J Plastic Surg 2021;44:81-96

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Übersichtsarbeiten

Kaltenborn A, Krezdorn N, Hoffmann S, Gutcke A, Haastert-Talini K, Vogt PM, Haverich A, Wiegmann B. Ex vivo limb perfusion for traumatic amputation in military medicine. Mil.Med.Res. 2020;7(1):21

Kornfeld T, Vogt PM, Radtke C. Nerventransplantate für periphere Nervenverletzungen ausgedehnterer Defektgrössen. Wien. Med.Wochenschr. 2019;169(9-10):240-251

Buchbeiträge, Monografien

Heckmann A, Vogt PM. Burn Reconstruction: Eye Region. In: Kamolz Lars-Peter;Jeschke,Marc G.;Horch,Raymund E.;Küntscher,Markus;Brychta ,Pavel[Hrsg.]: Handbook of Burns Volume 2: Reconstruction and Rehabilitation. Cham: Springer International Publishing , 2020. S. 209-216

Krezdorn N, Ipaktchi R, Vogt PM. Posterior Trunk Reconstruction. In: Papadopoulos Othon;Papadopulos,Nikolaos A.;Champsas,Grigorios[Hrsg.]: Non-Melanoma Skin Cancer and Cutaneous Melanoma: Surgical Treatment and Reconstruction. Cham: Springer International Publishing , 2020. S. 547-557

Promotionen

Kornfeld T (Dr. med.): Enhanced peripheral nerve regeneration by spider silk nerve implant: an in vitro and in vivo examination.

Mohamad L (Dr. med.): Endotheliale Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz.

Schlottmann F (Dr. med.): Herstellung eines allogenen immunsuppressiven Hautersatzes - eine in vitro Studie.

Springhetti S (Dr. med.): Untersuchung der Telomerbiologie während der Gliedmaßenregeneration des Axolotls.

Wünsche GH (Dr. med. dent.): Bedeutung chronischer Entzündungsprozesse und Komorbiditäten auf das Outcome freier mikrovaskulärer Lappenplastiken in der Extremitätenrekonstruktion eine retrospektive Analyse.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Jokuszies, Andreas (PD Dr.): Annals of Plastic and Reconstructive Surgery, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; DGNE, Deutschland, Beirat; Promotionsprüfungsausschuss Innere Medizin, Deutschland, Mitglied; Prüfungsausschuss Humanmedizin, Deutschland, Mitglied; Studienkommission, Deutschland, Mitglied; Zahnmedizin, Deutschland, Vertreter der Gruppe der Professorinnen/Professoren;

Vogt, Peter Maria (Prof. Dr.): Senator der DGC, Deutschland, Zentrum Chirurgie, Deutschland, Vorsitzende/r

Patente

Vogt, Peter Maria (Prof. Dr.): Verwendung von Spinnenseide kombiniert mit einer Hüllstruktur aus Fibrin zur Behandlung von Rückenmarksverletzungen

Klinik für Orthopädie (Annastift)

Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen
Tel.: 0511-532 05354-340 • E-Mail: Windhagen.Henning@mh-hannover.de

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Vergleich von Schaft- und osseointegrierter Versorgung bei Oberschenkelamputierten

Patienten werden nach einer Amputation seit annähernd einem Jahrhundert mit der sogenannten Schafttechnik versorgt. Trotz fortlaufender Entwicklung in der Prothetik kann es zu Komplikationen beim Tragen der Prothese kommen. In Extremfällen können die Patienten mit Schafttechnik nicht mobilisiert werden. Eine Alternative bietet hier die osseointegrierten Prothesenverankerung. Dabei wird ein Implantat in den verbliebenen Femur eingebracht und am Stumpfende durch die Haut nach außen geführt. Die osseointegrierte Prothesenverankerung ersetzt den Schaft und es entsteht eine direkte Verbindung zwischen dem Prothesenbein und dem muskuloskelettalen Bewegungsapparat.

Mit einer Amputation geht Muskelvolumen verloren, was zu einem Ungleichgewicht der Muskulatur führt. Dies wird häufig durch eine stärkere Nutzung der kontralateralen Seite ausgeglichen, was die degenerative Veränderung der Gelenke begünstigt. So konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Amputation und einem erhöhten Risiko einer Gonarthrose des kontralateralen Beins nachgewiesen werden.Aufbauend auf eigenen Vorarbeiten wird ein patientenspezifisches Mehrkörpermodell vom muskuloskelettalen Bewegungsapparat der Oberschenkelamputierten entwickelt. Dabei sollen die verschiedenen Versorgungskonzepte, die der Schafttechnik und der osseointegrierten Prothesenverankerung, berücksichtigt werden. Darüber hinaus beinhaltet das Modell die besondere Muskelund Knochensituation und soll neben der Kontaktkraft die Muskelkräfte während alltäglicher Aktivitäten, wie z.B. Gehen in der Ebene und Treppensteigen, bestimmen. Geplant ist der Einsatz von Bildgebung, Ganganalyse und Mehrköpersimulation.Ziel des Projekts ist es, den Effekt einer osseointegrierten Prothesenversorgung im Vergleich zu konventionellen Versorgungen auf Gangbild und Gelenkbelastungen zu untersuchen. Es sollen zwei Arbeitshypothesen geprüft werden:

» 1a) Die Patienten mit einer Schaftversorgung weisen verglichen mit gesunden Probanden ein Gangbild auf, welches zu einer erhöhten Belastung im kontralateralen Hüftgelenk führt.

» 1b) Die Patienten mit einer osseointegrierten Prothesenverankerung weisen verglichen mit gesunden Probanden ein Gangbild auf, welches zu einer erhöhten Belastung im kontralateralen Hüftgelenk führt.

» 2) Patienten, die mit einer osseointegrierten Prothesenverankerung versorgt sind, weisen ein symmetrischeres Gangbild auf als Patienten, die mit der konventionellen Schafttechnik versorgt sind und haben eine geringere Belastung im Hüftgelenk.

Zusätzlich sollen Verfahren zur Stumpfgestaltung mit dem klinischen Partner hinterfragt und optimiert werden. Daraus folgend soll ein Oberschenkelstumpf modellhaft erarbeitet werden, der optimierte Muskelansätze zur Energieaufwandsreduzierung aufweist. Langfristig ließe sich somit die Lebensqualität von betroffenen Patienten steigern und erhalten, weil z.B. die Entstehung von Arthrose bedingt durch eine erhöhte Belastung des kontralatralen Hüftgelenks abgeklärt werden kann.

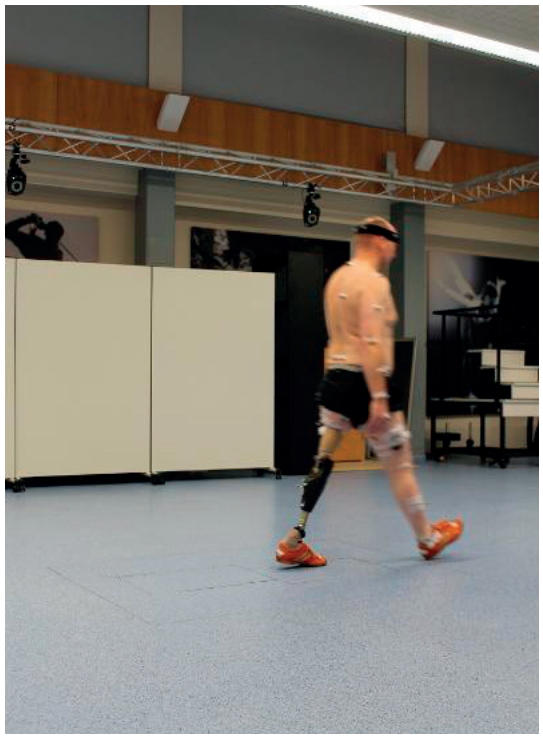


Abb. 1: Proband mit einer osseointegrierten Prothesenverankerung beim Gehen in der Ebene im Ganglabor OrthoGO



Abb. 2: Proband mit einer Schaftversorgung beim Treppensteigen im Ganglabor OrthoGO.

» Projektleitung: Welke, Bastian (Dr.); Kooperationspartner: ; Aschoff, Horst Heinrich (Dr.) Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Krettek, Christian (Prof. Dr.) Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Örgel, Marcus (Dr.) Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Behandlung von degenerativen Knorpelläsionen durch Einbringen osteoproliferativer Mg-Beads in die subchondrale Knochenplatte Akronym: OAMag-Therapie
» Projektleitung: Angrisani, Nina (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Biomechanische Testung der Arthrodese der naviculocuneiformen Gelenkreihe mittels verschiedener Osteosyntheseverfahren.
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Arthrose-Hilfe

Biomechanischer Vergleich der LUCL-Refixation und Augmentation (Internal Bracing)
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie

Collection of clinical (and radiological) performance and safety data of coated knee implants - Part A: Retrospective data review (study K-I-108)
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Stryker European Operations B. V.

Die Wirksamkeit dynamischer Gelenkbelastungen beim Gehen zur Vorhersage des Rebound Effektes nach Wachstumslenkung bei Kindern mit Achsfehlstellungen
» Projektleitung: Jakubowitz, Eike (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Einfluss muskulo tendinöser Stabilisatoren auf die Schulterstabilität vor und nach Implantation einer inversen Schultergelenksprothese. Eine integrierte in silico und in vitro Studie unter Berücksichtigung passiver und aktiver Muskelzüge
» Projektleitung: Hurschler, Christof (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Ergebnisse 10 Jahre nach Implantation Metha-Kurzschaft-Prothese
» Projektleitung: Lewinski, Gabriela (Prof. Dr.); Förderung: Aesculap AG

Erhebung des Bewegungsausmaßes (ROM) nach zweizeitiger Revision einer Knietotalprothese durch periprothetischer Infektion mit statischem versus mobilem Spacer: Kontrollierte, randomisierte Studie.
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Heraeus Medical GmbH

Erhebung prospektiver 2-Jahres Daten der ersten 10 Patienten nach Implantation des Ankle Spacers
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Arthrex GmbH, München

Ganganalytische Datenbanken für das Training neuronaler Netzwerke
» Projektleitung: Jakubowitz, Eike (Dr.); Förderung: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Global Icon Stemless Shoulder System Post Market Clinical Follow Up Study
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: DePuy Synthes Products

Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen (Gradierte Implantate)
» Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen (Gradierte Implantate) für das Teilprojekt TP 6 Quantifizierung der Freistetzung und Aktivität der Signalfaktoren BMP-2, TGF-ß3, Smad8 L+MH2

» Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen (Gradierte Implantate) für Teilprojekt TP1 Biologie und Wirkungsgrundlagen der Signalfaktoren BMP2, TGF-beta3, Smad8 L+MH2

» Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen TP8: In vivo-Einsatz, biomechanische Untersuchungen

» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen(Gradierte Implantate) für Teilprojekt TP8 In vivo-Einsatz, biomechanische Untersuchungen

» Projektleitung: Reifenrath, Janin (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Implantat-gerichtetes magnetisches Drug Targeting: Antibiotische Therapie peri-implantärer Infektionen

» Projektleitung: Reifenrath, Janin (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

In vitro-investigation of several fixation systems for lengthening of lumbal spinal instrumentation with extension to the thoracic spine

» Projektleitung: Welke, Bastian (Dr.); Förderung: Medtronic GmbH

(Isokinetik - Metha vs. Bicontact) "Dynamometrische und ganganalytische Untersuchung der Hüftgelenksfunktion bei Patienten mit einliegender Metha®-Prothese und kontralateraler Bicontact®-Prothese"

» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Aesculap AG

Klinische und radiologische Ergebnisse nach MTP-1 Revisionsarthrodese

» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Medartis AG

Klinisches und radiologisches Uotcome nach TMT-I-Arthrodese unter Verwendung eines winkelstabilen Platten-Osteosynthesesystems und additiver Zugschraube

» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Medartis AG

Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit des drei-dimensionalen autologen Chondrozyten-Implantatinsprodukt bei Jugendlichen, die zum Zeitpunkt der Behandlung bis Dezember 2011 zwischen 15 und unter 18 Jahren waren

» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: co.don AG

Lumbar Fusion With The icotec CF/PEEK Pedicle System In Combination With The icotec CF/PEEK TLIF cage ETurn TM - European PMCF

» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Sitona AG

(Medacta: KTEP KA v MA) Kinematisches versus mechanisches Alignment bei Kniegelenksersatz: Randomisierte kontrollierte doppeltverblindete Studie
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Medacta International

Navigated bicrutiate retaining versus bicrutiate stabilized total knee arthroplasty. A prospective randomized trial
» Projektleitung: Noll, Yvonne; Förderung: Smith & Nephew Orthopaedics Ltd

OMEGA - Optimierungsbasierte, muskuloskelettale Vorwärtssimulation des pathologischen Gangs
» Projektleitung: Hurschler, Christof (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

PICO versus standard Woundcare (Study) as set aut in the study proposal (Studa Proposal) designed by Investigator, and a subsequently developed study protocol derived from the Study Proposal, attached hereto as Schedule 1.
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Smith & Nephew Orthopaedics Ltd

Postural and neuromuscular synergies during the Bimanual Movement Training (BMT) in stroke subject
» Projektleitung: Jakubowitz, Eike (Dr.); Förderung: Stiftelsen Promobilia

PROMoting Quality - Intersektorale Nutzung von Patient Reported Outcome Measures zur Steigerung der patientenrelevanten Ergebnisqualität
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Technische Universität Berlin

Prospective, non-intervent ional, multicenter, post-market clinical follow-up study CoreHip
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Aesculap AG

Prospektive Studie zur Wirksamkeit der operativen Glutealsehnenrefixation
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Erwin-Röver-Stiftung Hannover

QualiPRO - Qualitätstransparenz in der Hüftendoprothetik durch Patient Reported Outcomes
» Projektleitung: Lewinski, Gabriela (Prof. Dr.); Förderung: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU)

Retropatellare Knorpeldefekte mit matrix-augmentierter Knochenmarkstimulation (Hyalofast)
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Anika Therapeutics,Padova, Italy (19510308)

Retrospektiven Anwendungsdokumentation beim Einsatz des Produktes CeracellÂ® Foam (Beta-ricalciumphosphat) als Knochenersatzstoff beim Einsatz lumbaler pondylodesen
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Curasan AG

RSA-Migrationsanalyse Global Icon - Stemless Anatomic Shoulder
» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: DePuy Synthes Products

RSA-Migrationsanalyse und klinische Ergebnisse des A2 Kurzschaftprothesensystems in Abhängigkeit der Implantatbeschichtung: eine prospektive, randomisierte

» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: ImplantTec Deutschland GmbH

Skin movement araund stoma of transcutaneous osseointegrated prosthesis systems during daily activities

» Projektleitung: Welke, Bastian (Dr.); Kooperationspartner: ; Aschoff, Horst Heinrich (Dr.) Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Örgel, Marcus (Dr.) Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Stiftelsen Promobilia

The effect of glenoidal inclination on the stability of the Reverse Shoulder Arthroplasty (RTSA)

» Projektleitung: Hurschler, Christof (Prof. Dr.); Förderung: DePuy Synthes Products

Validierung offener und arthroskopischer Defektgrößen-Messung osteochondraler Läsionen am Sprunggeklenk im Vergleich zur Schnittbildgebung

» Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.); Förderung: Alwin Jäger Stiftung

Originalpublikationen

Ahrend MD, Aurich M, Becher C, Ateschrang A, Schröter S, Walther M, Gottschalk O, Plaass C, Ettinger S, Zinser W, Körner D. Preexisting and treated concomitant ankle instability does not compromise patient-reported outcomes of solitary osteochondral lesions of the talus treated with matrix-induced bone marrow stimulation in the first postoperative year: data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc. 2020;

Budde S, Schwarze M, Floerkemeier T, Plagge J, Wirries N, Windhagen H, Thorey F, Derksen A. Clinical and radiographic outcomes with the Nanos short-stem hip implant at 24 months: A prospective, single-center study. J.Orthop. 2020;20:326-331

Clausen JD, Nahen N, Horstmann H, Lasch F, Krutsch W, Krettek C, Weber-Spickschen TS. Improving Maximal Strength in the Initial Postoperative Phase After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery: Randomized Controlled Trial of an App-Based Serious Gaming Approach. JMIR Serious Games 2020;8(1):e14282

Dey Hazra RO, Lill H, Ellwein A, Warnhoff M, Jensen G. Korrekturmöglichkeiten bei fehlgeschlagener Osteosynthese - proximaler Humerus. Z.Orthop.Unfall 2020;158(5):524-531

Dey Hazra RO, Blach R, Ellwein A, Lill H, Jensen G. 3-Year results of arthroscopic management of lateral clavicle fractures. Obere Extremität 2020;15(2):111-117

Dilger N, Neehus AL, Grieger K, Hoffmann A, Menssen M, Ngezahayo A. Gap Junction Dependent Cell Communication Is Modulated During Transdifferentiation of Mesenchymal Stem/Stromal Cells Towards Neuron-Like Cells. Front.Cell.Dev.Biol. 2020;8:869

Ellwein A, Becker S, Nebel D, Horstmann H, Smith T, Lill H, Pastor MF. Biomechanical comparison of lateral collateral ligament reconstruction with and without additional internal bracing using a three-dimensional elbow simulator. Clin. Biomech.(Bristol, Avon) 2021;81:105236

Ellwein A, Füssler L, Ferle M, Smith T, Lill H, Pastor MF. Suture tape augmentation of the lateral ulnar collateral ligament increases load to failure in simulated posterolateral rotatory instability. Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc. 2021;29(1):284-291

Ellwein A, Jaeger M, Voigt C, Katthagen JC, Schoepp C, Frosch KH, Lill H, Jensen G. Arthroscopically assisted stabilization versus hook plate fixation for chronic acromioclavicular joint separation. Obere Extremität 2020;15(2):103-110

Ellwein A, Lill H, Warnhoff M, Hackl M, Wegmann K, Müller LP, Gramlich Y, Hoffmann R, Klug A. Can low-profile double-plate osteosynthesis for olecranon fractures reduce implant removal? A retrospective multicenter study. J.Shoulder Elbow Surg. 2020;29(6):1275-1281

Ettinger S, Gottschalk O, Kostretzis L, Plaas C, Körner D, Walther M, Becher C. One-year follow-up data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU) in the treatment of chondral and osteochondral defects of the talus. Arch.Orthop.Trauma.Surg. 2020;

Floerkemeier T, Arokiasamy R, Budde S, Hurschler C, Windhagen H, von Lewinski G, Gronewold J. Is the strain pattern of conventional stems negatively affected by a previously short stem THA? An experimental study in cadavaric bone. Technol.Health Care 2020;

Floerkemeier T, Budde S, Lewinski GV, Windhagen H, HurSchler C, Schwarze M. Greater early migration of a short-stem total hip arthroplasty is not associated with an increased risk of osseointegration failure: 5th-year results from a prospective RSA study with 39 patients, a follow-up study. Acta Orthop. 2020;91(3):266-271

Friese N, Gierschner MB, Schadzek P, Roger Y, Hoffmann A. Regeneration of Damaged Tendon-Bone Junctions (Entheses)-TAK1 as a Potential Node Factor. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(15):5177

Gniesmer S, Brehm R, Hoffmann A, de Cassan D, Menzel H, Hoheisel AL, Glasmacher B, Willbold E, Reifenrath J, Ludwig N, Zimmerer R, Tavassol F, Gellrich NC, Kampmann A. Vascularization and biocompatibility of poly(epsilon-caprolactone) fiber mats for rotator cuff tear repair. PLoS One 2020;15(1):e0227563

Gottschalk O, Baumbach SF, Altenberger S, Körner D, Aurich M, Plaass C, Ettinger S, Guenther D, Becher C, Hörterer H, Walther M. Influence of the Medial Malleolus Osteotomy on the Clinical Outcome of M-BMS + I/III Collagen Scaffold in Medial Talar Osteochondral Lesion (German Cartilage Register/Knorpelregister DGOU). Cartilage 2020;

Grupp TM, Baxmann M, Jansson V, Windhagen H, Heller KD, Morlock MM, Knaebel HP. How to proceed with asymptomatic modular dual taper hip stems in the case of acetabular revision. Materials (Basel) 2020;13(5):1098

Hanke AA, Bartlau J, Flöricke F, Przemeck M, Horstmann H, Weber-Spickschen TS, Sieg L, Schumacher C. Coagulation monitoring and transfusion in major non-emergency orthopaedic surgery - An observational study. J.Orthop. 2020;22:22-28

Harb A, Welke B, Liodakis E, Razaeian S, Zhang D, Krettek C, Hurschler C, Hawi N. Biomechanical Assessment of Three Osteosynthesis Constructs by Periprosthetic Humerus Fractures. Adv.Orthop. 2020;2020:

Hoburg A, Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J, Pietsch S, Kuzma T, Widuchowski W, Fickert S. Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation with Spheroid Technology Is Superior to Arthroscopic Microfracture at 36 Months Regarding Activities of Daily Living and Sporting Activities after Treatment. Cartilage 2020;

Horstmann H, Medico P, Lasch F, Krutsch W, Weber-Spickschen TS. Simplified Measurement of Maximum Strength After Knee Surgery: Application-Based Knee-Training Device Compared to Isokinetic Testing. Open Access J.Sports Med. 2020;11:43-49

Janssen HC, Angrisani N, Kalies S, Hansmann F, Kietzmann M, Warwas DP, Behrens P, Reifenrath J. Biodistribution, biocompatibility and targeted accumulation of magnetic nanoporous silica nanoparticles as drug carrier in orthopedics. J.Nanobiotechnology 2020;18(1):14

Jensen G, Dey Hazra RO, Hanhoff M, Lill H, Ellwein A. Arthroskopisch assistierte Versorgung der akuten Instabilität des Akromioklavikulargelenks. Obere Extremität 2020;15(2):77-85

Keller MC, Hurschler C, Schwarze M. Experimental evaluation of precision and accuracy of RSA in the lumbar spine. Eur.Spine J. 2020;

Klungsoyr JA, Vagstad T, Ferle M, Drogset JO, Hoff SR, Dalen AF, Hurschler C, von Falck C, Klungsoyr P. The novel arthroscopic subscapular quadriceps tendon-bone sling procedure provides increased stability in shoulder cadavers with severe glenoid bone loss. Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc. 2021;29(1):170-180

Körner D, Ateschrang A, Schröter S, Aurich M, Becher C, Walther M, Gottschalk O, Bangert Y, Ettinger S, Plaass C, Ahrend MD. Concomitant ankle instability has a negative impact on the quality of life in patients with osteochondral lesions of the talus: data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc. 2020;28(10):3339-3346

Lavrentieva A, Hoffmann A, Lee-Thedieck C. Limited Potential or Unfavorable Ma-

nipulations? Strategies Toward Efficient Mesenchymal Stem/Stromal Cell Applications. Front.Cell.Dev.Biol. 2020;8:316

Maier D, Tuecking LR, Bernstein A, Lang G, Wagner FC, Jaeger M, Ogon P, Südkamp NP, Izadpanah K. The acromioclavicular ligament shows an early and dynamic healing response following acute traumatic rupture. BMC Musculoskelet.Disord. 2020;21(1):593

Oikonomidis S, Heck V, Bantle S, Scheyerer MJ, Hofstetter C, Budde S, Eysel P, Bredow J. Impact of lordotic cages in the restoration of spinopelvic parameters after dorsal lumbar interbody fusion: a retrospective case control study. Int.Orthop. 2020;44(12):2665-2672

Örgel M, Liodakis E, Jaratjitwilai P, Harb A, Wirries N, Omar M, Krettek C, Aschoff HH. Three-year follow-up of changes of cortical bone thickness after implantation of Endo-Exo-Prosthesis (EEP) for transfemoral amputees. J.Orthop.Surg.Res. 2020;15(1):164

Pastor MF, Smith T, Ellwein A, Hagenah J, Hurschler C, Ferle M. Anatomic factors influencing the anterior stability of reverse total shoulder arthroplasty. J.Shoulder Elbow Surg. 2020;29(12):2619-2625

Plaass C, Karch A, Koch A, Wiederhoeft V, Ettinger S, Claassen L, Daniilidis K, Yao D, Stukenborg-Colsman C. Short term results of dynamic splinting for hallux valgus - A prospective randomized study. Foot Ankle Surg. 2020;26(2):146-150

Radtke K, Goede F, Schweidtmann K, Schwamberger T, Calliess T, Fregien B, Stukenborg-Colsman C, Ettinger M. Temporary hemiepiphysiodesis for correcting idiopathic and pathologic deformities of the knee: A retrospective analysis of 355 cases. Knee 2020;27(3):723-730

Rahim MI, Winkel A, Lienenklaus S, Stumpp NS, Szafranski SP, Kommerein N, Willbold E, Reifenrath J, Mueller PP, Eisenburger M, Stiesch M. Non-Invasive Luciferase Imaging of Type I Interferon Induction in a Transgenic Mouse Model of Biomaterial Associated Bacterial Infections: Microbial Specificity and Inter-Bacterial Species Interactions. Microorganisms 2020;8(10):

Reifenrath J, Janssen HC, Warwas DP, Kietzmann M, Behrens P, Willbold E, Fedchenko M, Angrisani N. Implant-based direction of magnetic nanoporous silica nanoparticles - influence of macrophage depletion and infection. Nanomedicine 2020;30:102289

Reifenrath J, Wellmann M, Kempfert M, Angrisani N, Welke B, Gniesmer S, Kampmann A, Menzel H, Willbold E. TGF-beta3 Loaded Electrospun Polycaprolacton Fibre Scaffolds for Rotator Cuff Tear Repair: An in Vivo Study in Rats. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(3):1046

Reiner T, Sonntag R, Kretzer JP, Clarius M, Jakubowitz E, Weiss S, Ewerbeck V, Merle C, Moradi B, Kinkel S, Gotterbarm T, Hagmann S. The Migration Pattern of a Cementless Hydroxyapatite-Coated Titanium Stem under Immediate Full Weight-Bearing-A Randomized Controlled Trial Using Model-Based RSA. J.Clin.Med. 2020;9(7):2077

Ries C, Boese CK, Stürznickel J, Koehne T, Hubert J, Pastor MF, Hahn M, Meier SL, Beil FT, Püschel K, Amling M, Rolvien T. Age-related changes of micro-morphological subchondral bone properties in the healthy femoral head. Osteoarthritis Cartilage 2020;28(11):1437-1447

Roger Y, Burmeister L, Hamm A, Elger K, Dittrich-Breiholz O, Flörkemeier T, Hoffmann A. Heparin Anticoagulant for Human Bone Marrow Does Not Influence In Vitro Performance of Human Mesenchymal Stromal Cells. Cells 2020;9(7):1580.

Roger Y, Sydow S, Burmeister L, Menzel H, Hoffmann A. Sustained release of TGF-beta3 from polysaccharide nanoparticles induces chondrogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells. Colloids Surf.B Biointerfaces 2020;189:

Savov P, Budde S, Tsamassiotis S, Windhagen H, Klintschar M, Ettinger M. Three-dimensional templating in hip arthroplasty: the basis for template-directed instrumentation?. Arch. Orthop.Trauma.Surg. 2020;140(6):827-833

Savov P, Mielke E, Windhagen H, Calliess T, Richter A, Ettinger M. Higher revision rate for posterior cruciate-retaining than posterior-stabilized total knee arthroplasty for the treatment of valgus osteoarthritis. Arch. Orthop.Trauma.Surg. 2021;141(2):305-312

Schnetzke M, Ellwein A, Maier D, Wagner FC, Grützner PA, Guehring T. Injury patterns following simple elbow dislocation: radiological analysis implies existence of a pure valgus dislocation

mechanism. Arch.Orthop.Trauma.Surg. 2020;

Schröder ML, Angrisani N, Fadeeva E, Hegermann J, Reifenrath J. Laser-structured spike surface shows great bone integrative properties despite infection in vivo. Mater.Sci. Eng.C.Mater.Biol.Appl. 2020;109:110573

Schwieger J, Hamm A, Gepp MM, Schulz A, Hoffmann A, Lenarz T, Scheper V. Alginate-encapsulated brain-derived neurotrophic factor-overexpressing mesenchymal stem cells are a promising drug delivery system for protection of auditory neurons. J.Tissue Eng. 2020;11:2041731420911313

Seehaus F, Sonntag R, Schwarze M, Jakubowitz E, Sesselmann S, Kretzer JP, Hurschler C. Früherkennung des Risikos der späteren Implantatlockerung mittels der Röntgen Stereophotogrammetrischen Analyse (RSA). Orthopade 2020;49(12):1042-1048

Sundermann J, Oehmichen S, Sydow S, Burmeister L, Quaas B, Hänsch R, Rinas U, Hoffmann A, Menzel H, Bunjes H. Varying the sustained release of BMP-2 from chitosan nanogel-functionalized polycaprolactone fiber mats by different polycaprolactone surface modifications. J.Biomed.Mater.Res.A. 2020;

Tuecking LR, Savov P, Richter T, Windhagen H, Ettinger M. Clinical validation and accuracy testing of a radiographic decision aid for unicondylar knee arthroplasty patient selection in midterm follow-up. Knee Surg.Sports Traumatol.Arthrosc. 2020;28(7):2082-2090

Venjakob E, Yao D, Ettinger S, Claassen L, Schwarze M, Plaass C, Stukenborg-Colsman C, Lerch M. Feasibility and reliability of DEXA analysis after total ankle arthroplasty: A cadaver study. Foot Ankle Surg. 2021;27(1):110-115

Weber C, Yao D, Schwarze M, Andersson K, Andric V, Kinkelin M, Claassen L, Stukenborg-Colsman C, Waizy H. Risk Analysis of Nonunion After First Metatarsophalangeal Joint Arthrodesis. Foot Ankle Spec. 2020;

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Wirries N, Ezechieli M, Floerkemeier T, Windhagen H, Skutek M. Proceeding from direct lateral to anterolateral approach in total hip arthroplasty: A closer look on radiological and clinical aspects. J.Orthop. 2020;21:10-13

Wirries N, Ezechieli M, Stimpel K, Skutek M. Impact of continuous passive motion on rehabilitation following total knee arthroplasty. Physiother.Res.Int. 2020;25(4):e1869

Wirries N, Schwarze M, Daentzer D, Skutek M. Total hip arthroplasty and lumbar spine disorders: Plain co-existence or mutual influence?. Orthop.Rev.(Pavia) 2020;12(2):8546

Wirries N, Skutek M, Örgel M, Budde S, Derksen A, Windhagen H, Flörkemeier T. Allogenic bone graft for femoral defect augmentation in hip revision arthroplasty: A case series. Orthop.Rev.(Pavia) 2020;12(1):8173

Yao D, Bruns F, Ettinger S, Daniilidis K, Plaass C, Stukenborg-Colsman C, Claassen L. Manipulation under anesthesia as a therapy option for postoperative knee stiffness: a retrospective matched-pair analysis. Arch. Orthop.Trauma.Surg. 2020;140(6):785-791

Abstracts

2020 wurde 1 Abstract publiziert.

Promotionen

Altemeier AK (Dr. med.): Klinisches und funktionelles Outcome nach Tarsometatarsalgelenk-Arthrodese.

Bäunker A (Dr. med.): Biomechanische Untersuchung des inferioren Scapula Notching (Anschlagphänomen) nach Implantation einer inversen Schulterprothese in Abhängigkeit von Implantationskonfiguration und Scapulahals-Anatomie.

Fumy MM (Dr. med.): Anatomische Variationen der Insertion der langen Fußmuskulatur am Fuß.

Groth C (Dr. med.): Langzeitergebnisse nach posteriorer mehrsegmentaler Osteosynthese mit einem etablierten pedikelschraubengestützten dynamischen Stabilisierungsverfahren im Lumbalbereich.

Haasper J (Dr. med.): Einfluss unterschiedlicher Zugänge bei Implantation einer Hüft-

Totalendoprothese auf die Beckenkippung - eine prospektiv randomisierte Ganganalyse.

Karkosch RF (Dr. med.): Die Rekonstruktion des vorderen Kreuzbands mittels Quadrizepssehne: ein biomechanischer Vergleich zweier Fixationsmethoden in der Tibia.

Kieckbusch MN (Dr. med.): Klinische und radiologische Ergebnisse der Versorgung von Frakturfolgen des proximalen Humerus mit inverser Schulterprothese.

Kim H (Dr. med. dent.): Retrospective study regarding the significance of morphological factors for the incidence of postoperative complications in patients undergoing total hip arthroplasty.

Klampke P (Dr. med.): Analyse radiologischer Parameter des kindlichen Hüftgelenks im Verlauf bei Epiphyseolysis capitis femoris.

Kluge MJ (Dr. med.): Gekoppelte tripolare Pfannensysteme in der Hüftrevisionsendoprothetik: Überlebensrate und Versagensursachen.

Lüske J (Dr. med.): Periprothetische radiologische Veränderungen an der distalen Tibia im Zeitverlauf nach endoprothetischer Versorgung des oberen Sprunggelenkes.

Sievers LM (Dr. med.): Ein präoperativ erhöhter CRP-Wert bedeutet ein erhöhtes Risiko für eine postoperative Infektion nach Knie-Totalendoprothesen-Implantation.

Theodorou A (Dr. med.): Der Einfluss des chirurgischen Zugangsweges zum Hüftgelenk auf die Knochendichte des Implantatlagers bei Verwendung der Metha®-Kurzschaftprothese im mittelfristigen Verlauf.

Tonin K (Dr. med. dent.): Dynamometrische und ganganalytische Untersuchung der Hüftgelenksfunktion bei Patienten mit einliegender Metha®-Kurzschaftprothese und kontralateraler Bicontact®-Standardschaftprothese.

Tsamassiotis S (Dr. med.): Zur Rekonstruktion des anterioren femoralen Offsets und weiterer biomechanischer Parameter in der Hüftendoprothetik : eine Kadaverstudie.

Weltin JS (Dr. med.): Vergleich des Dehnungsmusters im proximalen Femur nach Implantation der METHA® Kurzschafthüftprothese und der Bicontact® Geradschafthüftprothese.

Klinik für Unfallchirurgie

Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek

Tel.: 0511-532 2072 • E-Mail: Krettek.Christian@mh-hannover.de • https://www.mhh-unfallchirurgie.de/

Keywords: Tissue Engineering, 3D Printing, biologischen Band-, Knorpel- und Meniskustherapien, patientenspezifische Therapien (PSI), Endoprothetikverfahren, Frakturheilungsstörungen, mesenchymaler Stammzellen, neuartige Prothesensysteme nach Amputationen, robotergestützte Assistenzsysteme

Forschungsprofil

Die Klinik für Unfallchirurgie ist ein überregionales Traumazentrum, in dem das gesamte Spektrum der Unfallchirurgie für Kinder und Erwachsene auf höchstem internationalen Niveau angeboten wird. Zahlreiche heute international anerkannte Therapiekonzepte und Behandlungsstrategien basieren u.a. auf den Forschungsergebnissen der „MHH Unfallchirurgie". Neben den frischen Verletzungen aller Schweregrade sind wir auf die Wiederherstellung von hochkomplexen Spät- und Folgezuständen spezialisiert. Die Klinik ist hierfür in ein starkes, interdisziplinäres Netzwerk verschiedenster Fachdisziplinen eingebunden, die auch schwierigste Probleme mit einem Höchstmaß an Professionalität meistern.

In unserer Klinik und Forschung bilden modernste gelenkerhaltende Verfahren unter Einsatz von Tissue Engineering, 3D Printing, biologischen Band-, Knorpel- und Meniskustherapien bis hin zu hochaktuellen Transplantationskonzepten – auch ganzer Gelenke - einen wichtigen Schwerpunkt. Sind biologische Verfahren nicht mehr anwendbar, setzen wir ganz neue patientenspezifische Therapien (PSI) und Endoprothetikverfahren ein, bei denen das Implantat dem Patienten angepasst wird und nicht umgekehrt.

In der Grundlagenforschung befassen wir uns weiterhin mit der Ursachenerforschung von Frakturheilungsstörungen und deren Therapie mittels mesenchymaler Stammzellen. Weiterhin werden neuartige Prothesensysteme nach Amputationen erforscht und entwickelt, sowie neuartige robotergestützte Assistenzsysteme entworfen um operative Eingriffe noch präziser und effizienter zu gestalten. Hierbei arbeiten Ärzte und Wissenschaftler der Klinik für Unfallchirurgie eng zusammen, und betreiben sowohl klinische Forschung direkt am Patienten, wie auch Grundlagenforschung im Labor.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Einfluss des Alters und der Alkoholintoxikation auf die Frakturheilung und das regenerative Potential nach Trauma-Hämorrhagie in murinen Tiermodell

Bei schwerverletzten Polytraumapatienten tritt ein hämorrhagischer Schock häufig in Kombination mit Frakturen der langen Röhrenknochen auf, was zu Frakturheilungsstörungen oder einer Pseudarthrose führen kann. Im vorherigen Projekt haben wir den Einfluss von Trauma-Hämorrhagie auf die Frakturheilung analysiert. Spezifisch wurde hierbei in vivo die Frakturheilung in einem murinen Femurosteotomie-Modell mit und ohne Trauma-Hämorrhagie im zeitlichen Verlauf untersucht. Hierbei konnten wir folgende Erkenntnisse bezüglich der Auswirkung einer Trauma-Hämorrhagie auf die Frakturheilung nach zwei Wochen im Vergleichzur unbeeinflussten Frakturheilung gewinnen: 1) Makroskopische Untersuchung und Röntgenbilder weisen eine verzögerte Frakturheilung auf, 2) µCT-Scans zeigen eine signifikant niedrigere Dichte des Knochens inkl. Callus sowie einen signifikant höheren Anteil Callus/ Volumen Knochenmasse, 3) das maximale Biegemoment ist signifikant verringert im 3-Punkt-Biegetest, 4) die Histologie lässt signifikant weniger Knochen und Knorpel, dafür mehr Bindegewebe und Knochenmark erkennen, 5) die PCR-Arrays,

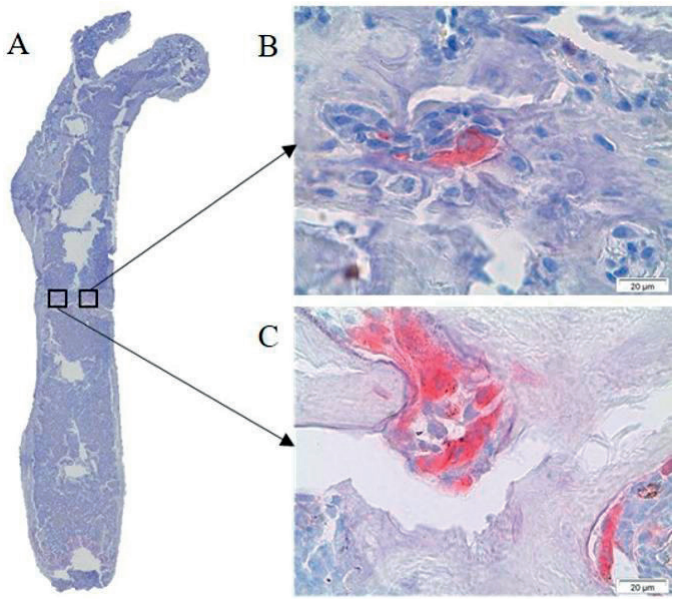


Abb. 1: Nachweiß der Osteoklasten mittels TRAP-Färbung in der nicht-dekalzifizierten Histologie. A) Übersicht über den gesamten Mausfemur in 40-facher Vergrößerung. B und C) Ausgewählte Bereiche aus dem Frakturspalt wo in rot knochenabbauende Osteoklasten dargestellt sind.

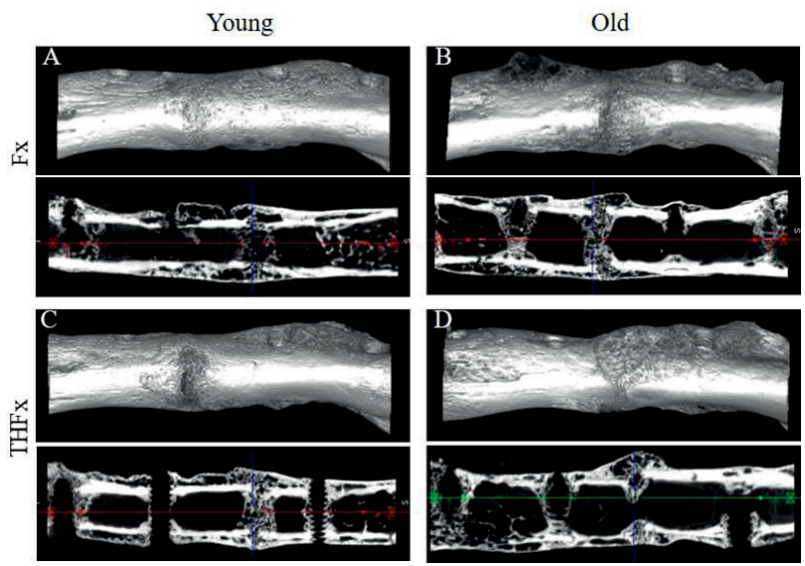


Abb. 2: Ex vivo µCT der frakturierten Mausfemora nach 3 Wochen. **A)** Die Femora von jungen Mäusen mit isolierter Fraktur zeigen eine gute Überbrückung des Frakturspaltes. **B)** In den alten Mäusen mit isolierter Fraktur ist noch deutlich mehr neugebildeter Knochen als Kallus vorhanden, was auf eine verzögerte Heilung hinweist. **C)** Ein zusätzlicher starker Blutverlust in jungen Mäusen führt zu einer vergleichebaren Verzögerung der Frakturheilung mit starker Kallusbildung wie in alten Mäusen mit isolierter Fraktur. **D)** Ein zusätzlicher Blutverlust in alten Mäusen führt zu einer starken Ausbildung eines großen Kallus.

TaqMan Assays und Western Blot Analysen belegen eine Aktivierung des IL6- und OPG/RANKL-Signalwegs. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein hämorrhagischer Schock einen negativen Effekt auf die Frakturheilung im murinen Modell bis mindestens zwei Wochen nach der Operation hat. In diesem Projekt wurden allerdings junge, gesunde männliche Mäuse als Versuchstiere analysiert. Dies entspricht nicht dem klinischen Bild, da hier Alter und weitere Einflussfaktoren wie der Alkoholstatus eine entscheidende Rolle spielen. Daher ist ein Ziel der vorliegenden Studie, die Komplexität der altersabhängigen Regenerationsfähigkeit unter Bezugnahme des Alkoholeinflusses auf die Frakturheilung und

generelle Immunkompetenz zu charakterisieren. 1. Hypothese: Mit zunehmenden Alter lässt die lokale Frakturheilungsfähigkeit (Histologie, Abb. 1) und somit die biomechanische Integrität (µCT, Abb. 2), beziehungsweise die allgemeine Regenerationsfähigkeit nach einer Kombination aus Trauma-Hämorrhagie und Femurosteotomie verglichen mit isolierter Femurosteotomie nach. 2. Hypothese: Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Verlust der Immunkompetenz der Monozyten und neutrophilen Granulozyten, als Marker für den systemischen immunologischen Status Quo, der sich nachteilig auf die Frakturheilungsfähigkeit auswirkt.

» Projektleitung: Neunaber, Claudia (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Aerodynamic and Flexible Trucks for Next Generation of Long Distance Road Transport - AEROFLEX

» Projektleitung: Johannsen, Heiko (Dr.); Förderung: European Commission

Alterstraumazentrum_Unfallchirurgie_MHH "Einrichtung und Weiterentwicklung eines Alterstraumazentrums DGU in der Unfallchirurgischen Klinik der MHH"

» Projektleitung: Herold, Lambert (Dr.)

Analyse von glättebedingten Güterkraftfahrzeuge - Unfällen (>12t zulässiges Gesamtgewicht)

» Projektleitung: Johannsen, Heiko (Dr.)

Auswertung von Unfalldaten aus den Erhebungen am Unfallort

» Projektleitung: Johannsen, Heiko (Dr.); Förderung: Bundesanstalt für Straßenwesen

Dienstleistungen im Kontext der Auswertung von Unfalldaten aus den Erhebungen am Unfallort

» Projektleitung: Johannsen, Heiko (Dr.); Förderung: Bundesanstalt für Straßenwesen

Forschung UCH

» Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr.)

Forschungsgruppe HFR (Hand-, Fuß- und Rheumachirurgie) Dr. R. Gaulke

» Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr.)

Grosstierversuch stefigkeitsvariable Osteosynthese

» Projektleitung: Decker, Sebastian (PD Dr.); Förderung: Traumastiftung GmbH

Hannover Humerus Register

» Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Traumastiftung GmbH

HighwayAssist with Lane Change (SAE Level 2)

» Projektleitung: Johannsen, Heiko (Dr.)

Klinischer und radiologischer Outcome nach Resektionsinterpositionsarthroplastik mit Polylactid-Scaffolds (RegJoint) bei fortgeschrittener Rhizarthrose

» Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr.)

Prospektive Studie zu Unfällen und Beinaheunfällen von Pedelecs und Fahrrädern

» Projektleitung: Johannsen, Heiko (Dr.)

Unfallanalyse für BASt Projekt FE 82.0695/2017 Kooperationsprojekt: Potenzieller Nutzen eines -Sehfeldassisten-.

» Projektleitung: Johannsen, Heiko (Dr.)

Untersuchung der Eigenschaften mesenchymaler Stammzellen aus dem Knochenmark in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Lebensweise des Knochenmarkspenders

» Projektleitung: Noack, Sandra (Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

VW - medizinische Unfallerhebung

» Projektleitung: Johannsen, Heiko (Dr.); Förderung: Volkswagen AG

Komplikationsregisters der DGORh

» Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr.)

Korrosionsgefahr und Metallionenkonzentrationen bei Patienten mit intramedullären Verlängerungsnägeln PRECISE der unteren Extremität – Eine nichtrandomisierte prospektive fallkontrollierte Analyse

» Projektleitung: Liodakis, Emmanouil (Prof. Dr.)

Langzeitergebnisse nach Triplearthrodese

» Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Hensel N, Brickwedde H, Tsaknakis K, Grages A, Braunschweig L, Lüders KA, Lorenz HM, Lippross S, Walter LM, Tavassol F, Lienenklaus S, Neunaber C, Claus P, Hell AK. Altered bone development with impaired cartilage formation precedes neuromuscular symptoms in spinal muscular atrophy. Hum.Mol.Genet. 2020;29(16):2662-2673

Örgel M, Ranker A, Harb A, Krettek C, Aschoff HH. Transkutane osseointegrierte Prothesensysteme (TOPS) nach Majoramputation der unteren Extremität : Eine retrospektive 3-Jahres-Analyse. Orthopade 2021;50(1):4-13

Ranker A, Örgel M, Beck JP, Krettek C, Aschoff HH. Transkutane osseointegrierte Prothesensysteme (TOPS) zur Versorgung Oberschenkelamputierter. Rehabilitation (Stuttg) 2020;59(6):357-365

Werner M, Krause O, Macke C, Herold L, Ranker A, Krettek C, Liodakis E. Orthogeriatric co-management for proximal femoral fractures. Can two additions make a big difference?. BMC Musculoskelet.Disord. 2020;21(1):371

Herausgeberschaften

Browner BD, Jupiter JB, Krettek C, Anderson PA[Hrsg.]: Skeletal trauma : basic science, management, and recontruction ; 2 Vol.Set. : Elsevier , 2020. 3032 Seiten

Promotionen

Alanazi SF (Dr. med.): Die Stabilisierung der Syndesmosenverletzung mittels Schraubenfixierung versus TightRope® : eine biomechanische Kadaverstudie zur Analyse der auf das distale Tibiofibulargelenk wirkenden Kräfte.

Boeckler A (Dr. med. dent.): Evaluation einer Patient(inn)eninformationsbroschüre zur elektiven operativen stationären Behandlung in einem Level-I-Traumazentrum.

Brandes J (Dr. med.): Fatty degeneration of the deltoid muscle associated with displaced proximal humerus fratures a computed tomography study in 100 consecutive patients.

Gaedke IE (Dr. med.): Mittel- bis langfristige klinische und radiologische Ergebnisse nach oberer Sprunggelenkarthrodese.

Gaudin GR (Dr. med.): Retrospektive, klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit der

Neurolyse der Nervenwurzeln im Bereich von L4 - S1 bei Wirbelsäulenoperationen in „TLIF- und PLIF-Verfahren" anhand der postoperativen Kraftgradsteigerung in der Fußhebung.

Geisler C (Dr. med.): Vergleich der Erkrankungsschwere und medizinischen Versorgung von Patienten bei luft- und bodengebundenen Intensivtransporten in der Stadt und Region Hannover.

Getz P (Dr. med. dent.): Limited influence of flail chest in patients with blunt thoracic trauma a matched-pair analysis = Retrospektive Datenanalyse an einem Level-1-Traumazentrum über einen Zeitraum von neun Jahren.

Groth C (Dr. med.): Langzeitergebnisse nach posteriorer mehrsegmentaler Osteosynthese mit einem etablierten pedikelschraubengestützten dynamischen Stabilisierungsverfahren im Lumbalbereich.

Hartung TN (Dr. med.): Die Operationsgenauigkeit von roboterassistierter Reposition von Femurschaftfrakturen im Vergleich der Eingabemethodik.

Khalifa AH (Dr. med.): Dynamic stabilization for degenerative diseases in the lumbar spine - 2 years results.

Lentge F (Dr. med.): Fingermittelgelenkarthrodese mittels Drahtnaht mit und ohne zusätzlichen Kirschnerdraht : eine vergleichende biomechanische Studie.

Loschan EM (Dr. med. dent.): Biomechanische Untersuchung zur retrograden kalkaneotibialen Transfixation instabiler Frakturen des oberen Sprunggelenkes am Leichenpräparat : ein Vergleich der frei Hand-Bohrung vs. der Bohrung mit einem Zielgerät.

Ongsiek A (Dr. med. dent.): Einfluss des Alters von männlichen Knochenmarkspendern auf die Charakteristika von humanen mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark.

Örgel, Marcus CB (Dr. med.): Ossäre Strukturveränderungen der Femurkortikalis nach Versorgung mittels der Endo - Exo - Prothetik.

Sarakintsis M (Dr. med.): Der eingeklemmte Polytraumapatient eine präklinische und klinische Analyse.

Schulz M (Dr. med.): Auswirkungen eines Appbasierten postoperativen Trainingsprogramms auf die frühfunktionellen klinischen Ergebnisse nach Implantation einer Knietotalendoprothese: eine prospektiv randomisierte Studie.

Stipendien

Hawi, Nael (Prof. Dr.): Europe/USA Travelling Fellowship der European Society for Surgery of the Shoulder and the Elbow (SECEC)

Hawi, Nael (Prof. Dr.): Fellowship der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie am Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School (Professor JP Warner)

Hawi, Nael (Prof. Dr.): Visit-the-Expert Fellowship, AO Trauma International

Liodakis, Emmanouil (Prof. Dr.): AO Reisestipendium, Leeds

Stübig, Timo (Prof. Dr.): IGASS Reise-Fellowship 2020, Denmark

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gaulke, Ralph (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Deutschland, Vorstandsmitglied; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), Deutschland, Vorstandsmitglied; Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh), Deutschland, Präsident/in

Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

Direktor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk

Tel.: 0511-532 5847 • E-Mail: Kuczyk.Markus@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/urologie.html

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 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 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)

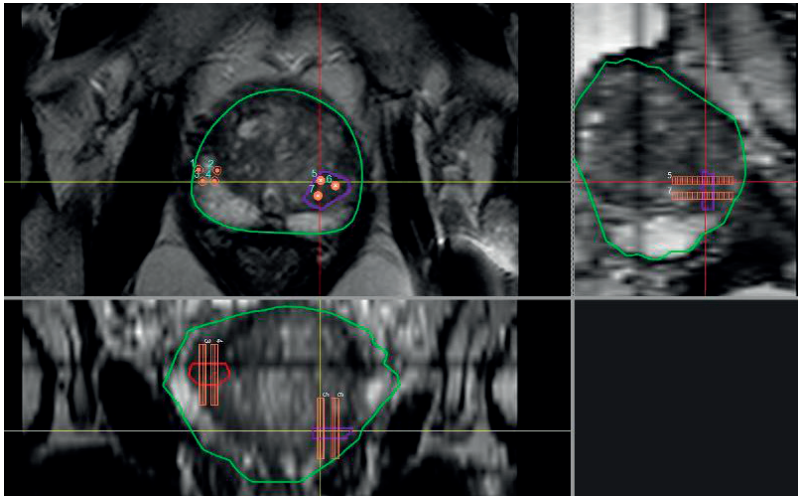


Abb. 1:

- Morphologische und funktionelle Veränderungen des unteren Harntraktes bei Blasenauslassobstruktion (BOO) und nach operativer Beseitigung der BOO
- Untersuchung medikamentöser Behandlungsformen von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)
- Einfluß von Botulinumtoxin auf das Zellwachstum von Prostatazellen

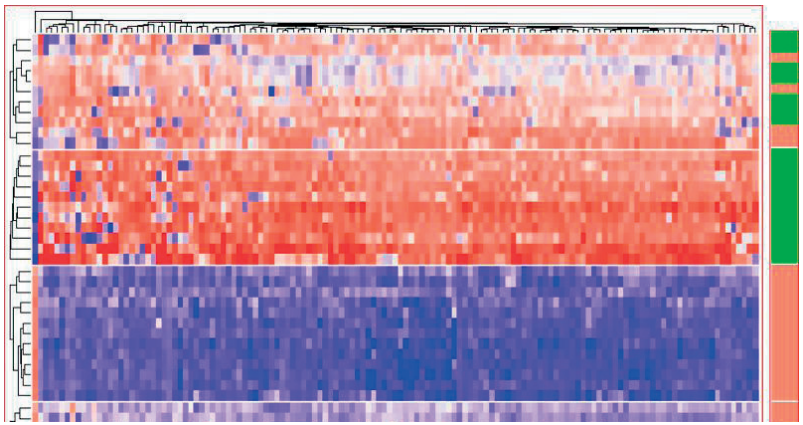


Abb. 2:

Schwerpunkte der experimentellen Forschung:
Identifizierung von Biomarkern für die molekulare Diagnostik, Prognostik und Prädiktion:

- Analyse von DNA-Methylierungsmarkern in Gewebe- und zytologischen tumorassoziierten Proben zur Verbesserung der Tumordiagnostik und -prognostik
- Messung von DNA-Methylierungsprofilen zur Einschätzung der Aggressivität von Prostatakarzinomen
- Messung von DNA-Methylierungsprofilen zur Vorhersage des Therapieansprechens bei Nierenzellkarzinompatienten
- DNA - Methylierungsalterationen bei der Entstehung des Nierenzellkarzinoms
- Altersabhängige DNA-Methylierungsalterationen in der normalen Niere
- Molekulare Charakterisierung von Onkozytomen

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Verbesserung des klinischen Managements von Patienten mit Prostatakarzinom durch Komnataion von MRT-fusionsbasierter Prostatastanzbiopsie und Erfassung epigenetischer Biomarker

Das Prostatakarzinom (PCA) ist bei Männern mit 25% die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und mittlerweile die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Konventionelle, ultraschallgestützte Prostatabiopsien verfehlen etwa 40% der Tumore oder zeigen ein sekundäres „up-grading" des Gleason-Scores im radikalen Prostatektomiepräparat. Somit gewinnt die bildgebende Diagnostik mittels multiparameterischer MRT (mpMRT) sowohl bei der Primärdiagnostik, aber auch in der Rezidivdiagnostik zunehmend an Bedeutung. So konnte mit dem CTRUS-ANNA Verfahren, als auch mit der MRT-gestützten Prostatabiopsie die Detektionsrate des Prostatakarzinoms auf ca. 45%-50% erhöht werden. Die prospektive Untersuchung der Wertigkeiten der gezielten Biopsieverfahren, d.h. der CTRUS-ANNA und der MRT-fusionsbasierten Methode, im Vergleich zur konventionellen Biopsie in der Re-Biopsie ist ein Ansatzpunkt des Projektes zur Verbesserung des klinischen Managements von Prostatakarzinomen. Dazu werden in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie eine mpMRT-fusionsbasierte, transrektale, ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie unter Verwendung eines MAGNETOM Verio 3 Tesla MRT-System durchgeführt und mit Hilfe einer Software (BioJet®) die live-Fusion der MRT-Bilder mit den Ultraschallbildern während der Prostatabiopsie realisiert. Ein zweites Patientenkollektiv wird mit Hilfe des CTRUS-ANNA Verfahrens untersucht und nachfolgend randomisiert biopsiert.

Zusätzlich wird ein translationaler Ansatz verfolgt, der neuere Erkenntnisse zur Tumorbiologie des Prostatakarzinoms in die klinischen Entscheidungsprozesse berrücksichtigt.. Durch genomweiten umfassenden Untersuchungen des amerikanischen TCGA Netzwerks für die wichtigsten humanen Karzinome sowie eigener genomweiter Charakterisierungen des Methyloms aggressiver Prostatakarzinome stehen nun eine große Zahl molekularer Daten über Veränderungen der DNA-Methylierung zur Verfügung. Nach der Identifikation molekularer Kandidatenmarkersignaturen führen wir im Rahmen des translationalen Ansatzes fortlaufend die diagnostische, prognostische und prädiktive Evaluation dieser Kandidatensignaturen durch. Arbeitshypothese ist hierbei, dass bereits im Primärtumor Epialterationen auftreten, die mit einer erhöhten biologischen Aggressivität des Tumors einhergehen und klinisch dazu genutzt werden könnten eine frühzeitige Stratifizierung der Patienten für zielgerichtete Therapien vornehmen zu können.. Tatsächlich weisen dir meisten unserer bisher durchgeführten Studien zu den Einzelkandidaten auf das Vorliegen signifikanter Effekte hin, allerdings bei einer für Einzelmarker naturgemäß eingeschränkten Effektivität. Daher zielen unsere aktuellen Untersuchungen auf die Entwicklung von Multimarkermethylierungssignaturen, mit klinisch verwertbarer Effektivität in einem klinisch praktikablen setting ab. In diesem Sinne am weitesten fortgeschritten sind die Arbeiten zur epigenetischen Aggressivitätseinschätzung von Prostatakarzinomen, unter Verwendung ansonsten verworfener Waschflüssigkeit im Zuge der oben beschriebenen Fusionsbiopsien.

» Projektleitung: Peters, Inga (PD Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Sarcosin/Glycin/Carboanhydrase (CA)-Enzyme: Neue diagnostische Faktoren für Lower Urinary Tract Symptomatology (LUTS)/Benignes Prostatasyndrom (BPS)?

» Projektleitung: Ückert, Stefan (Prof. Dr.)

Renale metastasenassoziierte Methylierungssignatur (RMAMS)

» Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr.)

Renale Alterspräditkion (RAP)

» Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr.)

Verbesserung der Detektion und Aggressivitätseinschätzung klinisch signifikanter Prostatakarzinome durch die Kombination molekularer Urinmarker, epigenetischem Profiling und multiparametrischer MRT der Prostata

» Projektleitung: Peters, Inga (PD Dr.)

Expression und Distribution von Stickoxidsynthasen (NOS) im Urogentialtrakt des Mannes und der Frau

» Projektleitung: Ückert, Stefan (Prof. Dr.)

Expression and distribution of the transient receptor potential cationic channel ankyrin 1 (TRPA1) in the human seminal vesicles

» Projektleitung: Ückert, Stefan (Prof. Dr.)

A Phase III, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab versus Standard of Care Chemotherapy in Partici- pants with Previously Untreated Unresectable or metastatic Urothelial Cancer

» Projektleitung: Imkamp, Florian (PD Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

A phase III, randomized, open-label, controlled, multicenter, global study of first-line MEDI4736 monotherapy and MEDI4736 in combination with Tremelimumab

» Projektleitung: Imkamp, Florian (PD Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

A Phase III Randomized, Open-Label, MUlti-Center, Global Study of Durvalumab and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Administered as Combination Therapy Versus BCG Alone in High-Risk, BCG Naive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients POTOMAC

» Projektleitung: Klot, Christoph-A J (PD Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

A Phase 2, Open-Label, Response Rate Study of Talazoparib in Men with DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer who Previously Received Taxane-Based Chemotherapy and Progressed on at Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone): TALAPRO

» Projektleitung: Klot, Christoph-A J (PD Dr.)

A Phase 3 randozmized, placebo-controlled, double-blind study of JNJ-56021927 plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) versus ADT in subjects with low volume metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) (56021927PCR3002)

» Projektleitung: Klot, Christoph-A J (PD Dr.); Förderung: Janssen-Cilag GmbH

A randomized, double-blind , placebo-controlled Phase IIIb Study of Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer patients treated with Decetaxel plus Prednisolone who have progressed on Enzalutamide alone

» Projektleitung: Klot, Christoph-A J (PD Dr.); Förderung: Astellas Pharma GmbH

CA2019-914: A Phase 3 Randomized Study Comparing Nivolumab and Ipilimumab combination vs Placebo in Participants with Localized Renal Cell Carcinoma Who Underwent Radical or Partial Nephrectomy and Who Are at High Risk of Relapse (CheckMate 914: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 914)

» Projektleitung: Imkamp, Florian (PD Dr.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International Corporation

DaTA Sharing

» Projektleitung: Klot, Christoph-A J (PD Dr.)

Eine Phase-III-Studie zu Erdafitinib im Vergleich mit Vinflunin oder Docetaxel oder Pembrolizumab bei Patienten mit mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom und ausgewählten FGFR-Gen-Aberrationen.

» Projektleitung: Imkamp, Florian (PD Dr.)

MK-Studie 3475-045

» Projektleitung: Imkamp, Florian (PD Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

MK-3475, Prot. 679

» Projektleitung: Peters, Inga (PD Dr.); Förderung: MSD Sharp & Dohme GmbH

Molekulare Grundlagen des Therapieansprechens bei Patienten mit PSMA-Liganden positivem rezidiviertem Prostatakarzinom

» Projektleitung: Klot, Christoph-A J (PD Dr.)

ProBASA Studie- Risiko-adaptierte Prostatakarzinom (PCA)-Früherkennung durch eine Basis-PSA-Bestimmung bei Männern. (Prostatkrebes-Früherkennungs-Interventions-Studie- PROBASE) Deutsche Krebshilfe e.V.: 70113423

» Projektleitung: Kuczyk, Markus Antonius (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Düsseldorf

Roche-Studie CO39385

» Projektleitung: Klot, Christoph-A J (PD Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

SAUL-Studie-MO29983

» Projektleitung: Imkamp, Florian (PD Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

Untersuchung von Urocortin u. dessen Rezeptoren in Entstehung der BPH sowie Prostatacarcinom mittels molekularerbiologischer Exp

» Projektleitung: Tezval, Hossein (Prof. Dr.); Förderung: Familie Wehrmann Stiftung, c/o Deutsches Stiftungszentrums GmbH

Originalpublikationen

Derlin T, Sommerlath Sohns JM, Schmuck S, Henkenberens C, von Klot CAJ, Ross TL, Bengel FM. Influence of short-term dexamethasone on the efficacy of (177) Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate 2020;80(8):619-631

Derlin T, Werner RA, Lafos M, Henkenberens C, von Klot CAJ, Sommerlath Sohns JM, Ross TL, Bengel FM. Neuroendocrine Differentiation and Response to PSMA-Targeted Radioligand Therapy in Advanced Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Retrospective Study. J.Nucl.Med. 2020;61(11):1602-1606

Fuhrmann C, Struck JP, Ivanyi P, Kramer MW, Hupe MC, Hensen B, Fürschke A, Peters I, Merseburger AS, Kuczyk MA, von Klot CJ. Checkpoint Inhibition for Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy-Real-World Clinical Impressions and Comparative Review of the Literature. Front.Oncol. 2020;10:808

Harke NN, Darr C, Radtke JP, von Ostau N, Schiefelbein F, Eraky A, Hamann C, Szarvas T, Hadaschik BA, Tropmann-Frick M, Juenemann KP, Schoen G, Osmonov D. Retroperitoneal Versus Transperitoneal Robotic Partial Nephrectomy: A Multicenter Matched-pair Analysis. Eur.Urol.Focus. 2020;

Harke NN, Radtke JP, Hadaschik BA, Bach C, Berger FP, Blana A, Borgmann H, Distler FA, Edeling S, Egner T, Engels CL, Farzat M, Haese A, Hein R, Kuczyk MA, Manseck A, Moritz R, Musch M, Peters I, Pokupic S, Rocco B, Schneider A, Schumann A, Schwentner C, Sighinolfi CM, Buse S, Stolzenburg JU, Truss MC, Waldner M, Wülfing C, Zimmermanns V, Witt JH, Wagner C. To defer or not to defer? A German longitudinal multicentric assessment of clinical practice in urology during the COVID-19 pandemic. PLoS One 2020;15(9):e0239027

Henkenberens C, Oehus AK, Derlin T, Bengel F, Ross TL, Kuczyk MA, Janssen S, Christiansen H, von Klot CAJ. Efficacy of repeated PSMA PET-directed radiotherapy for oligorecurrent prostate cancer after initial curative therapy. Strahlenther.Onkol. 2020;196(11):1006-1017

Herrmann TRW, Gravas S, de la Rosette JJ, Wolters M, Anastasiadis AG, Giannakis I. Lasers in Transurethral Enucleation of the Prostate-Do We Really Need Them. J.Clin.Med. 2020;9(5):1412

Herrmann TRW, Wolters M. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm:YAG support (ThuLEP): Evolution and variations of the technique. The inventors' perspective. Andrologia 2020;52(8):e13587

Hupe MC, Dormayer L, Ozimek T, Struck JP, Hennig MJP, Klee M, von Klot CAJ, Kuczyk MA, Merseburger AS, Kramer MW. Impact of double J stenting or nephrostomy placement during transurethral resection of bladder tumour on the incidence of metachronous upper urinary tract urothelial cancer. BMC Cancer 2020;20(1):140

Huusmann S, Wolters M, Schilling D, Kruck S, Bader M, Tokas T, Herrmann TR, Nagele U, Training and Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.)-Group. Druckverhältnisse bei

Verwendung miniaturisierter PNL-Schafte mit 9,5 Ch bzw. 12 Ch Aussendurchmesser für die minimalinvasive perkutane Nephrolitholapaxie (MIP): Ex-vivo-Druckstudien. Aktuelle Urol. 2019;50(1):71-75

Nestler S, Bach T, Herrmann T, Jutzi S, Roos FC, Hampel C, Thüroff JW, Thomas C, Neisius A. Surgical treatment of large volume prostates: a matched pair analysis comparing the open, endoscopic (ThuVEP) and robotic approach. World J.Urol. 2019;37(9):1927-1931

Serth J, Peters I, Dubrowinskaja N, Reese C, Albrecht K, Klintschar M, Lafos M, Grote A, Becker A, Hennenlotter J, Stenzl A, Tezval H, Kuczyk MA. Age-, tumor-, and metastatic tissue-associated DNA hypermethylation of a T-box brain 1 locus in human kidney tissue. Clin.Epigenetics 2020;12(1):33

Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, Ferreira U, Efstathiou E, Madziarska K, Kolinsky MP, Cubero DIG, Noerby B, Zohren F, Lin X, Modelska K, Sugg J, Steinberg J, Hussain M, PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N.Engl.J.Med. 2020;382(23):2197-2206

Struck JP, Kramer MW, Katzendorn O, Hupe MC, Ozimek T, Hennig MJP, Wiessmeyer JR, von Klot CAJ, Kuczyk MA, Kreipe HH, Merseburger AS, Perner S, Dressler FF. Bicentric Retrospective Analysis of en Bloc Resection and Muscularis Mucosae Detection Rate in Non-Muscle Invasive Bladder Tumors: A Real-World Scenario. Adv.Ther. 2021;38(1):258-267

Vassis S, Nöldeke B, Christiansen H, von Klot CA, Merten R. Moderately HRT vs. CRT for localized prostate cancer using image-guided VMAT with SIB: evaluation of acute and late toxicities. Strahlenther.Onkol. 2020;196(7):598-607

Übersichtsarbeiten

Abu-Ghanem Y, Fernandez-Pello S, Bex A, Ljungberg B, Albiges L, Dabestani S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Kuusk T, Marconi L, Merseburger AS, Tahbaz R, Staehler M, Volpe A, Powles T, Lam TB, Bensalah K. Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison Between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. Eur.Urol.Oncol. 2020;3(4):433-452

Fernandez-Pello S, Hora M, Kuusk T, Tahbaz R, Dabestani S, Abu-Ghanem Y, Albiges L, Giles RH, Hofmann F, Kuczyk MA, Lam TB, Marconi L, Merseburger AS, Powles T, Staehler M, Volpe A, Ljungberg B, Bex A, Bensalah K. Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. Eur.Urol.Oncol. 2020;3(1):57-72

Kedia GT, Ückert S, Tsikas D, Becker AJ, Kuczyk MA, Bannowsky A. The Use of Vasoactive Drugs in the Treatment of Male Erectile Dysfunction: Current Concepts. J.Clin.Med. 2020;9(9):E2987

Miller K, Bergmann L, Doehn C, Grünwald V, Gschwend JE, Ivanyi P, Keilholz U, Kuczyk MA. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Aktuelle Urol. 2020;51(6):572-581

Promotionen

Büttner M (Dr. med.): Einfluss der Nierenteilresektion ohne Ischämie auf intra- und postoperative Komplikationen.

Dziuba S (Dr. med.): Verbreitung und Akzeptanz laparoskopischer Techniken in der Urologie im deutschsprachigen Raum.

Hill B (Dr. med.): Identifizierung neuer genomischer Loci mit altersabhängiger DNA-Methylierung in humanen Nierengeweben.

Ji J (Dr. med.): DNA methylation status of PTGS2, GSTP1, RASSF1 and RARB in seminal vesicle aspirates of localized prostate cancer patients.

Nicklas AP (Dr. med.): Calgranulin-A-Immunhistochemie bei nichtmuskelinvasivem Harnblasenkarzinom - ein potenzieller Biomarker für die Risikobewertung von Patienten mit hohem Rezidiv- oder Progressionsrisiko.

Surdyk K (Dr. med.): Der Einfluss des Gleason-Scores auf die Entstehung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kuczyk, Markus Antonius (Prof. Dr.): Deutsche Krebsgesellschaft Organgruppe Hodentumoren der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO), Deutschland; Deutschland; European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG), Europäische Union; European Society for Onco-

logical Urology, Europäische Union, Gründungsmitglied; „Innovators in Urology“ Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutschland, Mitglied; Leitlinienkommissionen der European Urological Association (EAU) für das Nierenzell - und muskelinvasive Harnblasenkarzinom, Europäische Union, Mitglied; Tumorzentrum der MHH, Deutschland, Vorstandsmitglied

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Direktor: Prof. Dr. Jürgen Klempnauer

Tel.: 0511-532 6534 • E-Mail: Klempnauer.Juergen@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kliniken-und-spezialzentren/klinik-fuer-allgemein-viszeral-und-transplantationschirurgie

Keywords: Transplantation Transplantimmunology Organreconditioning Oncologic Surgery Hepatobiliary and pancreatic surgery Surgical techniques Experimental surgery Regenerative medicine Xenotransplantation

Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt der Klinik entspricht dem klinischen Spektrum und umfasst die Schwerpunkte Transplantation und onkologische Chirurgie. Experimentell-chirurgisch werden vorrangig regenerations-medizinische und transplantations-immunologische Themen adressiert.
In Klein- und Großtiermodellen sowie mit in vitro Versuchen unter Einsatz von humanem und murinem Gewebe werden hierbei folgende Themen bearbeitet:

- Etablierung und Optimierung von experimentellen Modellen zur Leberresektion und -transplantation
- Einsatz der hypo- und normothermen Maschinenperfusion in der Konditionierung und Funktionstestung von Leber- und Nierentransplantaten
- Immunologie, Physiologie und Infektsicherheit nach diskordanter Xenotransplantation
- Regenerative und immunomodulatorische Potentiale und Einsatzmöglichkeiten isolierter, kultivierter Hepatozyten (diverse Spezies)
- Interaktionen zwischen Hepatozyten und Protagonisten des Immunsystems und deren Modifikation

Darüber hinaus werden klinische (prospektive und retrospektive) Studien zu den Themenbereichen der adulten und pädiatrischen Leber-, Pankreas- und Nierentransplantation sowie der onkologischen Chirurgie durchgeführt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Normothermic machine perfusion for reconditioning of liver grafts after cold storage - a pilot study using a perclinical (porcine) transplant model

Normothermic machine perfusion for reconditioning of liver grafts after cold storage – a pilot study using a preclinical (porcine) transplant model

Die Lebertransplantation ist als Goldstandard für die Behandlung von Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium etabliert. Allerdings übersteigt der potenzielle Bedarf an Lebertransplantationen die Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane bei weitem. Als Folge der gültigen Zuteilungskriterien wie dem MELD-Score erhalten Patienten oft Organe in bereits stark reduziertem körperlichen Zustand, was zu einem erheblichen Anstieg der postoperativen Morbidität und Mortalität führt. Um den Spenderpool zu erweitern, wurden verschiedene Strategien angewandt, darunter die Lebendspende, das Splitting von Spenderlebern für zwei Empfänger und die Verwendung von Spendern mit erweiterten Kriterien (ECD). Nur über den letztgenannten Ansatz kann derzeit eine relevante zusätzliche Anzahl von Lebertransplantationen realisiert werden, wodurch das Problem des Organmangels etwas abgemildert wird. ECD-Allotransplantate haben jedoch eine schlechte Toleranz gegenüber dem Ischämie-/Reperfusionsschaden, der entsprechend mit primärer Transplantat-Nichtfunktion (PGF), verzögerter Transplantatfunktion (DGF) sowie biliären Komplikationen einhergehen kann, so dass derzeit viele dieser Organe für eine Transplantation nicht geeignet sind.

Die Grundlage des Ischämie-/Reperfusionsschadens ist die Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies aufgrund von ATP-Mangel und Akkumulation von Succinat und anderen Metaboliten während der kalten statischen Lagerung. Letztgenannte stellt jedoch weiterhin die weltweit am häufigsten angewandte Methode der Organkonservierung dar. Dementsprechend wurden Strategien entwickelt, um den Ischämie-/Reperfusionsschaden möglichst zu verhindern. Die maschinelle Perfusion (MP) gilt derzeit als die vielversprechendste Strategie zur Verbesserung der Ergebnisse nach Transplantation von ECD-Organen. Es wurden verschiedene Arten der MP entwickelt: Hypotherme (HMP), hypotherme oxygenierte (HOPE), subnormtherme (SMP) bzw. normotherme Maschinenperfusion (NMP). Die grundsätzlichen Vorteile von HOPE und NMP sind bereits wissenschaftlich belegt, obwohl für die Leber im Vergleich zu anderen soliden Organen wie der Niere oder der Lunge nur begrenzt (klinische) Daten verfügbar sind. HOPE hat den Vorteil, dass das zelluläre energetische Kapital innerhalb kurzer Zeit und mit geringem Risiko für unerwünschte Ereignisse wiederhergestellt werden kann, während die NMP geeignet ist, neben der Vermeidung einer verlängerten kalten Ischämie, das Organ während der Perfusion funktionell zu testen.

Trotz günstiger Ergebnisse bezüglich der Organverwertung und der frühen Allotransplantatdysfunktion (PGF, DGF) bleibt die Implementierung von NMP und HOPE in die klinische Praxis aufgrund der hohen Kosten und der komplexen Logistik eine Herausforderung, insbesondere wenn die Organentnahme nicht durch das selbe Zentrum wie die eigentliche Transplantation durchgeführt wird. Nichtsdestotrotz bezeichnet die American Society of Transplant Surgeons die MP als den wichtigsten Fortschritt in der Transplantationstechnologie seit der Entwicklung der Immunsuppression, was die Bedeutung der Einführung der MP in die klinische Praxis verdeutlicht.

Aufgrund von aktuellen Veröffentlichungen ist zu erwarten, dass die Verwendung von Spenderlebern durch den Einsatz der MP um etwa 30 % gesteigert werden kann, was im Kontext des Organmangels von erheblicher Bedeutung wäre. Es sind jedoch weitere klinische Studien notwendig, um zu definieren, welche Transplantate am meisten von NMP bzw. HOPE profitieren. Da viele der führenden Transplantationszentren in Europa an aktuellen Studien zu HOPE oder NMP teilnehmen, um die Sterblichkeit auf der Warteliste und die frühe Allotransplantatdysfunktion zu reduzieren, ist davon auszugehen, dass die MP die Verteilung der Organe innerhalb der Eurotransplant-Region zugunsten jener Zentren verändern wird, die über das Wissen und die Erfahrung verfügen, die Funktionsfähigkeit von Organen während der NMP zu testen. Für Deutschland konnten wir kürzlich anhand einer nationalen Umfrage zum aktuellen Stand der MP für die Leber aufzeigen,

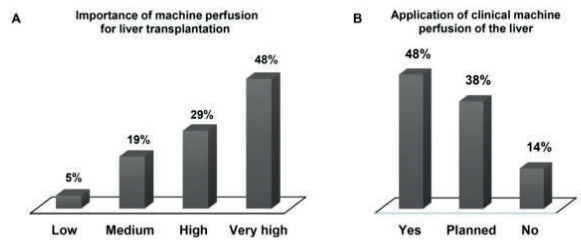


Abb. 1: Auszug aus den Daten einer nationalen Umfrage zum aktuellen Stand der maschinellen Perfusion bei Lebertransplantationen in Deutschland. (A) Balkendiagramme, die die Antworten aller 21 deutschen Lebertransplantationszentren bezüglich der Bedeutung der maschinellen Perfusion für die Lebertransplantation zusammenfassen. (B) Balkendiagramme, die die aktuellen klinischen Aktivitäten zur maschinellen Perfusion in der Lebertransplantation in allen 21 deutschen Lebertransplantationszentren zusammenfassen (Oldhafer et al., 2021).

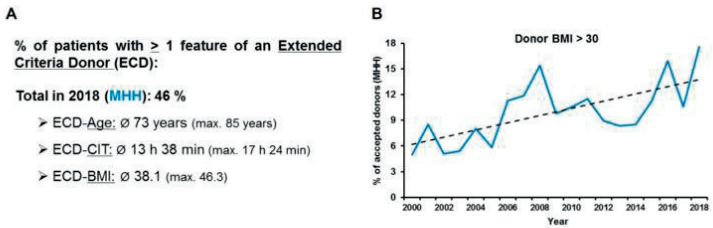


Abb. 2: (A) Zusammenfassung der aktuellen Daten zum Einsatz von Lebern von Spender mit erweiterten Kriterien (ECD) an der MHH im Jahr 2018 mit Fokus auf Alter, CIT und BMI. (B) Diagramm zur Darstellung des prozentualen Anteils von Spendern mit einem BMI größer als 30 der akzeptierten Lebern an der MHH von 2000 bis 2018. CIT = cold ischemic time; BMI = body mass index (Vondran et al., unveröffentlichte Daten).

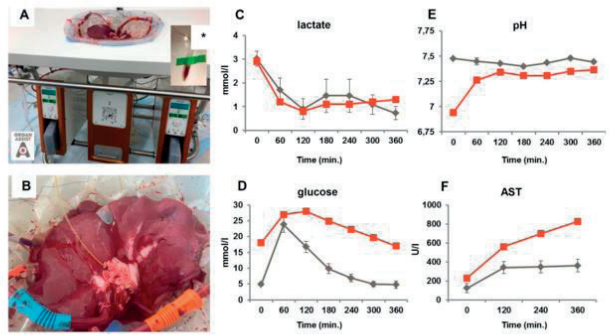


Abb. 3: (A+B) Exemplarische Darstellung einer normothermen maschinellen Perfusion einer Schweineleber mit dem Liver Assist (Fa. Organ Assist) mit getrennter, druckgesteuerter arterieller und portalvenöser Perfusion und anschließender Galleproduktion als Zeichen der Organfunktion (*). (C-F) Zeitliche Verläufe von Laktat, pH, Glukose und Aspartat-Aminotransferase (AST) während der Perfusion von Schweineorganen mit einer CIT von <2h (grau) bzw. 20h (orange), Daten als Mittelwerte präsentiert (Vondran et al., unveröffentlichte Daten).

dass sich die deutschen Leberzentren derzeit auf diese neue Technologie einstellen (siehe Abbildung 1). Darüber hinaus ist eine nationale Studie in Deutschland über die Verwendung von national abgelehnten Lebertransplantaten zur Transplantation nach Funktionsanalyse durch NMP (ExAlt-Studie) geplant, die ein klinisches Programm für die NMP als Voraussetzung hat.

Auch an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH stellt die Transplantation von Organen von ECD-Spendern als Folge des Organmangels in den letzten Jahren eine steigende klinische Herausforderung dar, was sich auch in den aktuell an der MHH beobachteten Trends widerspiegelt (siehe Abbildung 2). Um die NMP für die klinische Anwendung zu optimieren, hat unsere Arbeitsgruppe daher ein präklinisches Großtiermodell (Schwein) für die NMP und die konsekutive Lebertransplantation entwickelt.

Aufgrund der hohen physiologischen Vergleichbarkeit zwischen Schwein und Mensch besitzen solche Großtierstudien ein großes Potenzial für die Translation der Ergebnisse in die klinische Routine. Daher werden derzeit viele Erkenntnisse aus diesem spezifischen Schweinemodell in Bezug auf die Perfusion von Organen mit nahezu keiner kalten ischämischen Zeit (CIT) im Vergleich zu Transplantaten mit 20 Stunden CIT (welche die ECD-Komponente in diesem Modell darstellt) gezogen. Der korrekte Anschluss des Transplantats an das Perfusionsgerät sowie die Aufrechterhaltung einer physiologischen Umgebung

hinsichtlich von Oxygenierung, Decarboxylierung sowie Elektrolythaushalt zeigen eine deutliche Lernkurve während der Experimente. Weiterhin wurde eine Standardarbeitsanweisung (SOP) für die Blutentnahme, physiologische Flussraten und Drücke etabliert, um die ex-vivo Funktion von Organen mit kurzer und langer CIT vergleichen zu können. Bei den aktuellen Transplantationsexperimenten in Schweinen konnten wir zeigen, dass alle Organe das Laktat unter 2,5 mmol/l reduzieren und erfolgreich Galle produzieren, wie in Abbildung 3 dargestellt. Wie bereits von anderen Gruppen veröffentlicht, zeigten Organe mit längerer CIT hierbei höhere AST-Werte und einen niedrigeren pH-Wert.

Für die Beurteilung der perioperativen Leberfunktion wurden neben dem Rückgriff auf konventionelle Laborparameter kürzlich Protokolle für den Einsatz innovativer Technologien etabliert: Die maximale Leberfunktionskapazität (LiMAx) wird nicht-invasiv durch einen Methacetin-basierten Atemtest bestimmt, der auch schon klinisch eingesetzt wird. Weiterhin wird in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin ein erweitertes Blutgerinnungsmonitoring mittels ROTEM-Technologie durchgeführt, wie es bereits klinisch, aber auch in anderweitigen Schweinemodellen der Arbeitsgruppe, durchgeführt wird.

Um die Auswirkungen der maschinellen Perfusion bzw. des Ischämie-/Reperfusionsschadens auch auf das immunologische Milieu beurteilen zu können, erfolgen derzeit weitergehende Analysen in Bezug auf die zelluläre Immunreaktion als auch die Erstellung eines Profils der assoziierten Zytokine sowie der damage-associated molecular patterns (DAMPs). Hierzu besteht eine Kooperation mit dem Institut für Transplantationsimmunologie.

Zukünftig ist geplant, dieses Modell für Studien zur gezielten Rekonditionierung bzw. Modifikation der potentiellen Transplantate einzusetzen.

» Projektleitung: Vondran, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: ; Falk, Christine (Prof. Dr.) Institut für Transplantationsimmunologie, Medizinische Hochschule Hannover; Johanning, Kai (Dr.) Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover; Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Ius, Fabio (Dr.) Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A multi center non interventional study (NIS) to access practicability, effectiveness and tolerability of once daily applied tacrolimus formulations used in kidney transplant patients

» Projektleitung: Vondran, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Chiesi GmbH

A prospective observational multi-center 4-cohort study comparing robotic assisted and laparoscopic minimally invasive right colectomy, and intracorporeal anastomosis versus extracorporeal anastomosis

» Projektleitung: Winny, Markus (PD Dr.)

Analysis of cellular repair mechanisms and in vivo regeneration of the liver using optical techniques

» Projektleitung: Vondran, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

European Multicentre Kidney Transplant Advagraf Conversion Registry. A non-interventional post-authorisation study (PAS)

» Projektleitung: Lehner, Frank (Prof. Dr.)

Multi-center, open-label, prospective, randomized, parallel group study investigating a standard regimen in de novo kidney trans

» Projektleitung: Lehner, Frank (Prof. Dr.)

Multicentre open label randomised, two-arm parallel-group superiorty study to assess c-d Ratio and practibility of Envaersus compared with Advagraf in de novo liver transplant recipients

» Projektleitung: Vondran, Florian (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Regensburg

Prevention of post-operative seroma by collagen-based sealant patch following selective neck dissection in thyroid surgery

» Projektleitung: Kleine, Moritz (PD Dr.)

Primary Human Hepatocyte Core Facility

» Projektleitung: Vondran, Florian (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Teilprojekt A1 im SFB-TRR 127 "Xenotransplantation" Targeting stimulatory and inhibitory receptor/ligand interactions to diminish human anti-pig immune responses

» Projektleitung: Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petersen, Björn (Dr.), -Friedrich-Loeffler Institut Mariensee-Neustadt, Mariensee-Neustadt, Deutschland; Wolf, Eckhard (Prof. Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Seissler, Jochen (Prof. Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Reichart, Bruno (Prof. Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Schnieke, Angelika (Prof. Dr.), Technische Universität München (TUM), München, Deutschland; Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Prof. Dr.) Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Medizinische Hochschule Hannover; Jäckel, Elmar (Dr.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Niemann, Heiner (Prof. Dr.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Untersuchung des Einflusses von 4DryField PH, einer carboxymethylierten Stärke, auf die Anastomosenheilung nach End-zu-End Anastomose am Colon descendens. "4DF Anastomosen"

» Projektleitung: Pöhnert, Daniel (PD Dr. PhD)

Acute pancreatitis in the perioperative course of liver transplantation

» Projektleitung: Kleine-Döpke, Dennis (Dr.)

Auswertung von klinischen Methoden zur Verbesserung der Resektabilität in der Leberchirurgie

» Projektleitung: Oldhafer, Felix (Dr.)

Chirurgische Therapie der Refluxkrankheit mittels Hiatoraphie ohne Fundoplikatio

» Projektleitung: Winkler, Michael (Prof. Dr.)

Decreasing human anti-pig T cell responses by cell surface expression of viral proteins

» Projektleitung: Pokoyski, Claudia (Dr.)

Etablierung eines Qualitätssicherungssystem zur Bewertung eines HNO-Facharztrepetitoriums

» Projektleitung: Ramackers, Wolf-Rüdiger (PD Dr.)

Evaluation von Seminaren und Unterricht am Patienten in der Chirurgie
» Projektleitung: Ramackers, Wolf-Rüdiger (PD Dr.)

Ex-vivo Bestimmung der maximalen Leberfunktionskapazität (LiMAx) zur Evaluation potenzieller Lebertransplantate – Ein präklinisches Tiermodell zur Erweiterung des Spenderpools (HILF)
» Projektleitung: Cammann, Sebastian (Dr.)

In vivo imaging of organs in the mouse via endoscopic, fibre based fluorescence microscopy
» Projektleitung: DeTemple, Daphne (Dr.)

Interventionsstudie zur Verbesserung der Lehre
» Projektleitung: Ramackers, Wolf-Rüdiger (PD Dr.)

Langzeit Überleben nach Pankreas-Nierentransplantation
» Projektleitung: Kettler, Bastian (Dr.)

Longitudinal imaging and laser manipulation in vivo using an abdominal imaging window
» Projektleitung: DeTemple, Daphne (Dr.)

Microsphere based Immuntherapy of HCC
» Projektleitung: Timrott, Kai (Dr.); Kooperationspartner: ; Wirth, Thomas (PD Dr.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

MIRCAST Studie
» Projektleitung: Pöhnert, Daniel (PD Dr. PhD)

Optimierung der Verfügbarkeit von primären humanen Hepatozyten für Forschung und Klinik durch Verbesserung der Kryokonservierung (HiLF)
» Projektleitung: Oldhafer, Felix (Dr.)

Patient Reported Outcome Measurement in Pancreatic Surgery (PS-PROM) - A prospective observational cohort study
» Projektleitung: Kleine-Döpke, Dennis (Dr.)

Postoperative complications after pediatric thyroid surgery, a single Center study
» Projektleitung: Blossey, Richard (Dr.)

Prävention von Lymphfisteln nach super-selektiver zervikaler Lymphadenektomie mit einem kollagen-basierten Vlies (gefördert von Fa. Baxter Deutschland GmbH)
» Projektleitung: Cammann, Sebastian (Dr.)

Prospektive Auswertung unterschiedlicher Systeme für den temporären Bauchdeckenverschluss
» Projektleitung: Pöhnert, Daniel (PD Dr. PhD)

Retrospektive Analysen zu perioperativen Komplikationen in der pädiatrischen Transplantationschirurgie
» Projektleitung: Beetz, Oliver (PD Dr.)

Retrospektive Analysen zu prognostischen Faktoren in der onkologischen hepatobiliären Chirurgie
» Projektleitung: Beetz, Oliver (PD Dr.)

Retrospektive Analysen zu prognostischen Faktoren in der onkologischen Pankreas-Chirurgie
» Projektleitung: Beetz, Oliver (PD Dr.)

Retrospektive Auswertung nach 4DryField Applikation im Rahmen von Rektumresektionen
» Projektleitung: Pöhnert, Daniel (PD Dr. PhD)

Retrospektive Datenanalyse von an PSC erkrankter Patienten, die einer Lebertransplantation zugeführt wurden
» Projektleitung: Pöhnert, Daniel (PD Dr. PhD)

Retrospektive Datenanlyse nach Leberresektionen und Anwendung von 4 DryField PH
» Projektleitung: Pöhnert, Daniel (PD Dr. PhD)

Simultaneous heart-kidney transplantation results in respectable long-term outcome but a high rate of early kidney graft loss in high-risk recipients – a European single center analysis
» Projektleitung: Grannas, Gerrit (Dr.)

SOCIUS Mentorenprogramm
» Projektleitung: Grethe, Leonie Victoria

Solide maligne Neoplasien und deren Vorstufen nach Transplantation solider Organe
» Projektleitung: Cammann, Sebastian (Dr.)

Neue Tumorantigenen und inhibitorischen Molekülen in Patienten mit hepatobiliären Tumoren
» Projektleitung: Timrott, Kai (Dr.); Kooperationspartner: ; Yevsa, Tetyana (Dr.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Topology impacts TRAIL therapy: Differences in primary cancer growth and liver metastasis between orthotopic and subcutaneous xenotransplants of pancreatic ductal adenocarcinoma cells
» Projektleitung: Kettler, Bastian (Dr.)

Transplantation of extended right lobe liver grafts after ex situ split
» Projektleitung: Kleine-Döpke, Dennis (Dr.)

Untersuchung des Einflusses der Steatose im Spenderorgan auf das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation
» Projektleitung: Kulik, Ulf (Dr.)

Untersuchung des Einflusses von Bluttransfusionen auf die postoperative Nierenfunktion nach primärer Leberresektion kolorektaler Lebermetastasen.
» Projektleitung: Kulik, Ulf (Dr.)

Untersuchung grundlegender funktioneller Charakteristika myenterischer Neurone im humanen Colon als Voraussetzung zur Identifizierung neuronaler Schaltkreise im Plexus myentericus
» Projektleitung: Winny, Markus (PD Dr.); Kooperationspartner: Mazzuoli-Weber, Gemma (Prof. Dr. med. vet.), Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Untersuchungen zur Optimierung der molekularen - und Immuntherapie beim Cholangiokarzinom

» Projektleitung: Timrott, Kai (Dr.); Kooperationspartner: ; Vogel, Arndt (Prof. Dr.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Verbesserung der Lebensqualität durch passagere Steroidsubstitution nach einseitiger minimalinvasiver Adrenalektomie

» Projektleitung: Cammann, Sebastian (Dr.)

Originalpublikationen

Bahlmann J, Madrahimov N, Daniel F, Theidel D, DeTemple DE, Buettner M, Bleich A, Haverich A, Heisterkamp A, Kalies S. Establishment of a guided, in vivo, multi-channel, abdominal, tissue imaging approach. Sci.Rep. 2020;10(1):9224

Beetz O, Sarisin A, Kaltenborn A, Klempnauer J, Winkler M, Grannas G. Multivisceral resection for adenocarcinoma of the pancreatic body and tail-a retrospective single-center analysis. World J.Surg.Oncol. 2020;18(1):218

Beetz O, Söffker R, Cammann S, Oldhafer F, Vondran FWR, Imkamp F, Klempnauer J, Kleine M. Extended hepatic metastasectomy for renal cell carcinoma-new aspects in times of targeted therapy: a single-center experience over three decades. Langenbecks Arch.Surg. 2020;405(1):97-106

Beetz O, Weigle CA, Cammann S, Vondran FWR, Timrott K, Kulik U, Bektas H, Klempnauer J, Kleine M, Oldhafer F. Preoperative leukocytosis and the resection severity index are independent risk factors for survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. Langenbecks Arch.Surg. 2020;405(7):977-988

Beetz O, Weigle CA, Nogly R, Klempnauer J, Pape L, Richter N, Vondran FWR. Surgical complications in pediatric kidney transplantation-Incidence, risk factors, and effects on graft survival: A retrospective single-center study. Pediatr.Transplant. 2020;e13871

Berenguer M, Di Maira T, Baumann U, Mirza DF, Heneghan MA, Klempnauer JL, Bennet W, Ericzon BG, Line PD, Lodge PA, Zieniewicz K, Watson CJE, Metselaar HJ, Adam R, Karam V, Aguilera V, all the other contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Characteristics, trends and Outcomes of Liver Transplantation for Primary sclerosing cholangitis in female vs male patients: An analysis from the European Liver Transplant Registry. Transplantation 2020;

Bojkova D, Westhaus S, Costa R, Timmer L, Funkenberg N, Korencak M, Streeck H, Vondran F, Broering R, Heinrichs S, Lang KS, Ciesek S. Sofosbuvir Activates EGFR-Dependent Pathways in Hepatoma Cells with Implications for Liver-Related Pathological Processes. Cells 2020;9(4):

Brown RJP, Tegtmeyer B, Sheldon J, Khera T, Anggakusuma, Todt D, Vieyres G, Weller R, Joecks S, Zhang Y, Sake S, Bankwitz D, Welsch K, Ginkel C, Engelmann M, Gerold G, Steinmann E, Yuan Q, Ott M, Vondran FWR, Krey T, Ströh LJ, Miskey C, Ivics Z, Herder V, Baumgärtner W, Lauber C, Seifert M, Tarr AW, McClure CP, Randall G, Baktash Y, Ploss A, Thi VLD, Michailidis E, Saeed M, Verhoye L, Meuleman P, Goedecke N, Wirth D, Rice CM, Pietschmann T. Liver-expressed Cd302 and Cr1l limit hepatitis C virus cross-species transmission to mice. Sci.Adv. 2020;6(45):

Carpentier A, Sheldon J, Vondran FWR, Brown RJ, Pietschmann T. Efficient acute and chronic infection of stem cell-derived hepatocytes by hepatitis C virus. Gut 2020;69(9):1659-1666

Carvalho Oliveira M, Valdivia E, Verboom M, Yuzefovych Y, Sake HJ, Pogozhykh O, Niemann H, Schwinzer R, Petersen B, Seissler J, Blasczyk R, Figueiredo C. Generating low immunogenic pig pancreatic islet cell clusters for xenotransplantation. J.Cell.Mol.Med. 2020;24(9):5070-5081

Dembinski J, Aranovich D, Banz V, Ehmann T, Klein I, Malago M, Richter N, Schnitzbauer AA, Staszewicz W, Tautenhahn HM, Capel J, Regimbeau JM. Surgical technique for placement of the automated low flow ascites pump (Alfapump). Langenbecks Arch.Surg. 2020;405(1):117-123

DeTemple DE, Cammann S, Bahlmann J, Buettner M, Heisterkamp A, Vondran FWR, Kalies SK. Longitudinal imaging and femtosecond laser manipulation of the liver: How to generate and trace single-cell-resolved micro-damage in vivo. PLoS One 2020;15(10):e0240405

Drexler R, Fahy R, Küchler M, Wagner KC, Reese T, Ehmke M, Feyerabend B, Kleine M, Oldhafer KJ. Association of subcellular localization of TEAD transcription factors with outcome and progression in pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatology 2021;21(1):170-179

Drexler R, Küchler M, Wagner KC, Reese T, Feyerabend B, Kleine M, Oldhafer KJ. The clinical relevance of the Hippo pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma. J.Cancer Res.Clin.Oncol. 2021;147(2):789-797

Drexler R, Wagner KC, Küchler M, Feyerabend B, Kleine M, Oldhafer KJ. Significance of unphosphorylated and phosphorylated heat shock protein 27 as a prognostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. J.Cancer Res.Clin.Oncol. 2020;146(5):1125-1137

Germani G, Zeni N, Zanetto A, Adam R, Karam V, Belli LS, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Cherqui D, Pratschke J, Jamieson N, Salizzoni M, Hidalgo E, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodriguez FSJ, Villa E, Burra P, European Liver ITA (ELITA). Influence of donor and recipient gender on liver transplantation outcomes in Europe. Liver Int. 2020;40(8):1961-1971

Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, Winter L, Park DH, Fuge J, Kühn C, Hoeper MM, Olsson KM. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: Midterm outcomes of mothers and offspring. J.Heart Lung Transplant. 2020;

Kinast V, Plociennikowska A, Anggakusuma, Bracht T, Todt D, Brown RJP, Boldanova T, Zhang Y, Brüggemann Y, Friesland M, Engelmann M, Vieyres G, Broering R, Vondran FWR, Heim MH, Sitek B, Bartenschlager R, Pietschmann T, Steinmann E. C19orf66 is an interferon-induced inhibitor of HCV replication that restricts formation of the viral replication organelle. J.Hepatol. 2020;73(3):549-558

Lauterbach-Riviere L, Bergez M, Mönch S, Qu B, Riess M, Vondran FWR, Liese J, Hornung V, Urban S, König R. Hepatitis B Virus DNA is a Substrate for the cGAS/STING Pathway but is not Sensed in Infected Hepatocytes. Viruses 2020;12(6):592

Mehrabi A, Kulu Y, Sabagh M, Khajeh E, Mohammadi S, Ghamarnejad O, Golriz M, Morath C, Bechstein WO, Berlakovich GA, Demartines N, Duran M, Fischer L, Gürke L, Klempnauer J, Königsrainer A, Lang H, Neumann UP, Pascher A, Paul A, Pisarski P, Pratschke J, Schneeberger S, Settmacher U, Viebahn R, Wirth M, Wullich B, Zeier M, Büchler MW. Consensus on definition and severity grading of lymphatic complications after kidney transplantation. Br.J.Surg. 2020;107(7):801-811

Memaran N, Küpper C, Borchert-Mörlins B, von Wick A, Bauer E, Jäckel E, Maasoumy B, Vondran FWR, Sugianto RI, von der Born J, Schmidt BMW, Melk A. Prospective assessment of subclinical cardiovascular damage and associated factors in liver transplant recipients. Transpl.Int. 2021;34(1):127-138

Oldhafer F, Wittauer EM, Beetz O, Vondran FWR. Long-term Functional Maintenance of Exteriorized Portal Venous Catheters in a Porcine Animal Model. J.Surg.Res. 2020;251:187-194

Ostroumov D, Duong S, Wingerath J, Woller N, Manns MP, Timrott K, Kleine M, Ramackers W, Roessler S, Nahnsen S, Czemmel S, Dittrich-Breiholz O, Eggert T, Kühnel F, Wirth TC. Transcriptome profiling identifies TIGIT as a marker of T cell exhaustion in liver cancer. Hepatology 2020;

Pflugrad H, Nösel P, Ding X, Schmitz B, Lanfermann H, Barg-Hock H, Klempnauer J, Schiffer M, Weissenborn K. Brain function and metabolism in patients with long-term tacrolimus therapy after kidney transplantation in comparison to patients after liver transplantation. PLoS One 2020;15(3):e0229759

Ramackers W, Rataj D, Werwitzke S, Bergmann S, Winkler M, Wünsch A, Bähr A, Wolf E, Klymiuk N, Ayares D, Tiede A. Expression of human thrombomodulin on porcine endothelial cells can reduce platelet aggregation but did not reduce activation of complement or endothelium - an experimental study. Transpl.Int. 2020;33(4):437-449

Ramackers W, Stupak JV, Marcheel IL, Tuffs A, Schrem H, Fischer V, Beneke J. Regression analyses of questionnaires in bedside teaching. BMC Med.Educ. 2020;20(1):371

Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, Bachellier P, Bechstein WO, Becker T, Bhoori S, Bilbao I, Brockmann J, Burra P, Chazoullieres O, Cillo U, Colledan M, Duvoux C, Ganten TM, Gugenheim J, Heise M, van Hoek B, Jamieson N, de Jong KP, Klein CG, Klempnauer J, Kneteman N, Lerut J, Mäkisalo H, Mazzaferro V, Mirza DF, Nadalin S, Neuhaus P, Pageaux GP, Pinna AD, Pirenne J, Pratschke J, Powel J, Rentsch M, Rizell M, Ros-

si G, Rostaing L, Roy A, Scholz T, Settmacher U, Soliman T, Strasser S, Söderdahl G, Troisi RI, Turrion VS, Schlitt HJ, Geissler EK. mTOR Inhibition Is Most Beneficial After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Active Tumors. Ann.Surg. 2020;272(5):855-862

Sneidere M, Schrem HH, Mahlmann JC, Beetz O, Cammann S, Oldhafer F, Kleine M, Klempnauer J, Kaltenborn A, Zwirner U, Kulik U. Prognose der Morbidität nach Leberresektion kolorektaler Lebermetastasen - Vorstellung eines multivariablen Modells. Zentralbl.Chir. 2020;

Stahl K, Busch M, Fuge J, Schneider A, Manns MP, Seeliger B, Schmidt JJ, Wiesner O, Schmidt BMW, Taubert R, Vondran FWR, Hoeper MM, David S. Therapeutic plasma exchange in acute on chronic liver failure. J.Clin.Apher. 2020;35(4):316-327

Stocklassa T, Borchert-Mörlins B, Memaran N, Einecke G, Schmitt R, Richter N, Vondran FW, Bauer E, Markefke S, Melk A, Schmidt BMW. Sex Differences in Subclinical Cardiovascular Organ Damage After Renal Transplantation: A Single-Center Cohort Study. J.Womens Health.(Larchmt) 2020;

Timrott K, Beetz O, Oldhafer F, Klempnauer J, Vondran FWR, Jäger MD. The importance of MHC class II in allogeneic bone marrow transplantation and chimerism-based solid organ tolerance in a rat model. PLoS One 2020;15(5):e0233497

Todt D, Friesland M, Moeller N, Praditya D, Kinast V, Brüggemann Y, Knegendorf L, Burkard T, Steinmann J, Burm R, Verhoye L, Wahid A, Meister TL, Engelmann M, Pfankuche VM, Puff C, Vondran FWR, Baumgärtner W, Meuleman P, Behrendt P, Steinmann E. Robust hepatitis E virus infection and transcriptional response in human hepatocytes. Proc. Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(3):1731-1741

Vieyres G, Reichert I, Carpentier A, Vondran FWR, Pietschmann T. The ATGL lipase cooperates with ABHD5 to mobilize lipids for hepatitis C virus assembly. PLoS Pathog. 2020;16(6):e1008554

Vogel A, Hinrichs J, Timrott K, Sabrowski. BCLC-Stadieneinteilung: Wo ändern sich Therapiestandards?. Kompendium Gastroenterologie 2020;16:21-27

von Hahn T, Vondran FWR. Maligne und benigne Gallenwegserkrankungen. Gastroenterologe 2020;15(5):387-396

Waldron LS, Cerisuelo MC, Lo D, Sayed BA, Vilca-Melendez H, Magliocca J, Lurz E, Baumann U, Vondran FWR, Richter N, von Schweinitz D, Guba M, Muensterer OJ, Berger M. Diaphragmatic Hernia following Pediatric Liver Transplantation: An Underappreciated Complication Prone to Recur. Eur.J.Pediatr.Surg. 2020;

Wandrer F, Frangez Z, Liebig S, John K, Vondran F, Wedemeyer H, Veltmann C, Pfeffer TJ, Shibolet O, Schulze-Osthoff K, Simon HU, Bantel H. Autophagy alleviates amiodarone-induced hepatotoxicity. Arch.Toxicol. 2020;94(10):3527-3539

Weigle CA, Lieke T, Vondran FWR, Timrott K, Klempnauer J, Beetz O. An Immunological Model for Heterotopic Heart and Cardiac Muscle Cell Transplantation in Rats. J.Vis.Exp. 2020;(159):

Yang D, Dai Z, Yang T, Balakrishnan A, Yuan Q, Vondran FWR, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroRNA-125b-5p Regulates Hepatocyte Proliferation During the Termination Phase of Liver Regeneration. Hepatol.Commun. 2020;4(12):1851-1863

Übersichtsarbeiten

Reichart B, Längin M, Denner J, Schwinzer R, Cowan PJ, Wolf E. Pathways to Clinical Cardiac Xenotransplantation. Transplantation 2020;

Promotionen

Bani H, Ali A (Dr. med.): Konsequenzen der Akzeptanz einer linken versus einer rechten Spenderniere für die Transplantation in die rechte versus die linke Fossa iliaca beim Organempfänger.

Hein, Rabea EA (Dr. rer. nat.): Strategien zur Verminderung des stimulatorischen Potenzials porziner MHC Moleküle für humane T Zellantworten.

Oldhafer F (Dr. med.): Einfluss immunsuppressiver Medikamente auf die allogene Immunantwort in einem in-vitro Modell der Hepatozyten-Transplantation.

Stipendium

Beetz, Oliver (PD Dr.): Reisestipendium zur 29. Jahrestagung der DTG in Köln

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Beetz, Oliver (PD Dr.): Wissenschaftlicher Beirat Transplantationszentrum MHH, Deutschland, Stellvertretender Beirat

Pöhnert, Daniel (PD Dr. PhD): Hygienekommission MHH, Deutschland, Mitglied; Klinisches Ethikkommittee, Deutschland, Mitglied; Wissenschaftlicher Beirat Transplantationszentrum MHH, Deutschland, Mitglied

Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr.): Arbeitskreis "Transplantationsimmunologie" der Deutschen Gesellschaft für Immunologie, Deutschland, Leitung

Timrott, Kai (Dr.): Organkrebszentrum Leber, Deutschland, Leitung; Patientensicherheit, Deutschland, Mitglied; Viszeralonkologisches Zentrum, Deutschland, Leitung

Vondran, Florian (Prof. Dr.): IQTIG Bundesfachgruppe LTx, Deutschland, Mitglied; Rat der Aktiven / Tx-Zentrum, Deutschland, Vorsitzende/r; Sektion II MHH, Deutschland, Mitglied; Wissenschaftlicher Beirat / Tx-Zentrum, Deutschland, Mitglied

Winny, Markus (PD Dr.): Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), Deutschland, Mitglied; European Society of Surgical Oncology, Belgien, Mitglied; Organkrebszentrum Darm, Deutschland, Leitung; Upper GI International Robotic Association (UGIRA), Niederlande, Mitglied

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns
Tel.: 0511-532 6143 • E-Mail: Hillemanns.Peter@mh-hannover.de

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A Multi-Centre, Open-label Phase 2a Trial of the Combination of VB10.16 and Atezolizumab in Patients with Advanced or Recurrent, Non-resectable HPV16-Positive Cervical Cancer (Vaccibody_VB10.16)
» Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr.)

A national phase IIIb, multi-center, open label study for women with hormone-receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole.
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

A Phase II, randomized Study of MLNO128 (a Dual TORC1/2 inhibitor), MLNO128+MLN1117 (aPI3K Inhibitor)Weekly Paclitaxel, or the Combination of Weekly Paclitaxel and MLN01278 in Woman With Advanced, Recurrent, or Persistent Endometrial Cancer
» Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr.)

A Phase III, Multicenter, randomized, Study of Atezolizumab versus placebo administered in combination with Paclitaxel, Carbo- platin, and Bevacizumab to patients with Newly-Diagnosed stage III or stage IV ovarian, Fallopian tube, or primary Peritoneal Canser YO39523
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

A Phase III, randomised, double-blind, placebo-Controlled, Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Chemotherapy for Patients with early Relapsing Recurrent (Inoperable Locally advanced or Metastatic) Triple-Negative Breast Cancer MO39193
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physicianâs choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigatorâs Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting, PRÜFUNGSCODE: D7960C00001
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

A randomized, multicenter, open-label trial comparing chemotherapy plus Trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus Trastuzumab emtansine plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-Positive primary breast

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Endocrine therapy alone in patients with High Risk Early Stage Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative Breast Cancer. I3Y-MC-JPCD

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Adjuvant Dynamic marker -Adjusted Personalized Therapy comparing endocrine therapy plus ribociclib versus chemotherapy in intermediate rist HR+/HER2-early breast cancer (ADAPTcycle)

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

ALERT - Action leveraging evidence to reduce perinatal mortality and morbidity in sub-saharan africa

» Projektleitung: Groß, Mechthild (Prof. Dr.)

ATALANTE: ATezolizumab and Avastin in LAte recurreNT diseasE

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Behandlung des Palmo-Plantaren-Erythems (PPE) in der gynäkologischen Onkologie mit Mapisal-

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

BIG 6 - 13 / D81CC00006 / OLYMPIA STUDIE - Eine randomisierte, doppel - blinde, placebo-kontrollierte, Multizenter-Studie PhaseIII zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib im Vergleich zu einem Placebo von Patientinnen mit dem Nachweis einer BRCA 1/2 Mutation un dtriple negativem Brustkrebs oder Hochrisiko Her2 positivem Brustkrebs nach abgeschlossener lokaler und systemischer adjuvanter oder neoadjuvanter Therapie

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

BRCA-Inzidenz bei Patientinnen mit primärem oder platinsensiblem rezidivierendem Ovarialkarzinom

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Charakterisierung neuer molekularer Risikofaktoren für Brustkrebs.

» Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research

Collection of fresh frozen tissue samples from platinum sensitive and platinum refractory ovarian cancer subjects

» Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr.)

Comparison of axillary sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in patients with early-stage

» Projektleitung: Kundu, Sudip (PD Dr.)

Eine nicht-interventionelle Studie für postmenopausale Frauen mit einem HR+/ HER2- lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zur Bewertung der Effektivität des Behandlungsalgorithmus, beginnend mit Kisqali® (Ribociclib) in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit einer endokrinen Therapie oder mit einer Chemotherapie als Erstlinientherapie in der klinischen Routine
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Eine prospektive randomisierte multizentrische Studie zur primären radikalen Operation vs. Intervalldebulking Operation bei fortgeschritte nem Ovaaaarialkarzinom mit Erweiterung zur Evaluation von Fragilität und Lebensqualität
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie und Bevacizumab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab, Bevacizumab und Olaparib bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (DUO-O)
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Eine randomisierte, offene Phase III Studie zur Untersuchung von Durvalumab in Kombination mit einer Anthracyclin- und Taxan-haltigen Chemotherapie bei frühem triple-negativen Brustkrebs
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Eine randomisierte Phase III Studie zum Vergleich der radikalen Hysterektomie und pelvinen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom- Eine GCIG Studie
» Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr.)

Randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von zwei dosisdichten, dosisintensivierten Ansätzen (ETC und PM (Cb)
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Einführung und Evaluation des SOCIUS-Mentoringprogrammes (Ein Surgical Oncology Curriculum zur Individuellen Unterstützung ambitionierter Studierender)
» Projektleitung: Klapdor, Rüdiger (PD Dr.)

Endotheliale Genregulationsmechanismen bei Gefäßerkrankungen und präeklamptischen Schwangerschaften
» Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.); Förderung: DFG-Einzelantrag

Erhebung invasives epitheliales Ovarialkarzinom (QS-OVAR)
» Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr.)

Fortbildungsmodul AG Hebammenwissenschaft
» Projektleitung: Groß, Mechthild (Prof. Dr.)

GBG 34: An international multi-centre Study of tamoxifen vs anastrozole in postmenopausal women with Ductal Carcinoma in Situ, IBIS-II (DCIS)
» Projektleitung: Hille-Betz, Ursula (PD Dr.)

GeparNuevo
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

GeparSepto: Eine randomisierte Phase III Studie zum Vergleich Nanopartikelbasiertem Paclitaxel mit lösungsmittelhaltigem Paclita
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Gynecologic surgery-abnormale uterine bleending, evaluation of novasure
» Projektleitung: Hertel, Hermann (Prof. Dr.)

Identifizierung neuer Gene für Eierstockkrebs bei Patientinnen mit platinsensitiven Tumoren
» Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelgeblindete Phase III-Prüfung zur Bewertung der Wirksamkeit von Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapie im Vergleich mit Placebo plus Chemotherapie beim nicht vorbehandelten lokalrezidivierten inoperablen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinom
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Integrierte humane Papillomavirus (HPV) DNA als individualisierter Biomarker für den Nachweis rezidivierender Präkanzerosen bei der post-operativen Nachsorge (HPV-INT-CX)
» Projektleitung: Soergel, Philipp (Prof. Dr.)

Kleinzelliges Ovarialkarzinom von hypercalcämischen Typ
» Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr.)

Konsolidierung und Weiterentwicklung der Methodik zur Bewältigung fehlender Teilnehmerergebnisdaten in der koventionellen und Netzwerk-Metaanalyse von Interventionen im Gesundheitswesen
» Projektleitung: Spineli, Loukia (Dr.)

Lymparza Breast Cancer Real World Utility, Clinical Effectiveness and Safety Study. A Phase IIIb, Single-arm, Open-label Multicentre Study of Olaparib Monotherapy in the Treatment of HER2-ve Metastatic
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

MEWU (Midwife Exchange with Uganda) Hebammenaustausch zwischen Deutschland und Uganda
» Projektleitung: Philippeit, Anja (Dr.)

Mikromechanische Charakterisierung und dreidimensionale Modellierung von Ooozyten
» Projektleitung: Töpfer, Dagmar (Dr.)

Neratinib in patients with HER2+ breast cancer: a multi-centric, multi-national, prospective, longitudinal, non-interventional study in Germany and Austria Neratinib bei Patienten mit HER2+ Mammakarzinom: eine multizentrische, internationale, prospektive, longitudinale, nicht-interventionelle Studie in Deutschland und Österreich rEal-LifE pAN-HER-blOckade with neRatinib
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Netzwerk Brustkrebs der Großregion Hannover
» Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research

Nichtinterventionelle Studie, ML 21589 Anti-Her2 ReTherapie mit Herceptin bei Brustkrebs
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

ONT-380-206
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

PAOLA-1: Platin, Avastin und OLAparib in der 1. Linie: Randomisierte, doppel-blinde, Phase III-Studie mit Olaparib vs. Placebo bei Patientinnen mit fortgeschrittenem FIGO IIIB-IV high-grade serösem oder endometrioidem....
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Was kann ich noch für mich tun? Naturheilkunde / Krebstherapie
» Projektleitung: Kruppa, Jessica

Pelvic and Para-aortic Lymphadenectomy in Patients with Stage I or II Endometrial Cancer with High risk of recurrence (ECLAT, AGO-OP 6)
» Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr.)

Pentaerithyltetranitrat zur Sekundärprophylaxe der intrauterinen Wachstumsretardierung (PETN)
» Projektleitung: Kaisenberg, Constantin (Prof. Dr.)

Pilotstudie zum systematischen häuslichen HPV-Selbstabstrich zur Zervixkarzinomvorsorge.
» Projektleitung: Jentschke, Matthias (PD Dr.)

Post-authorization safety study to evaluate the risks of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia and second primary malignancies in adult patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer receiving maintenance treatment with ZEJULA® (niraparib
» Projektleitung: Klein, Adelheid

IORT, Intraoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

PROMPT
» Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr.)

Risikofaktoren für Brustkrebs
» Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.); Förderung: MHHplus

Safety, efficacy and patient reported outcomes of advanced breast cancer patients: therapy management with NAb-Paclitaxel in daily routine - SERAPHINA
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

SafHer Studie: Eine prospektive, offene, nicht randomisierte multinationale, multizentrische Phase-III-Zweikohortenstudie zur Beurteilung der Sicherheit von assistiert und selbst verabreichten, subkutan gegenenem Trastuzumab als adjuvante T
» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Selbstauskunftsregister zur Langzeitbeobachtung von Teilnehmerinnen an Brustkrebsstudien GBG-Studien-Nr.: GBG 71

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Studie BCD-100-5 / ENGOT-cx13 / AGO-ZX 2

» Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr.)

TDM-1 adjuvant nach con-pCR, BO27938: A randomized, multicenter, open label phase III study to evaluate the efficacy and safety of Trastuzumab Emtansine versus Tastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients with HER2-positive Primary Breast Cancer with Residual Tumor Present Pathologically in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy BO27938

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Tuition for Midwifery Studies - Hebammenstudiengang - Studiengebühren

» Projektleitung: Groß, Mechthild (Prof. Dr.)

1-03-2017: Häufigkeit und Rückbildung von Eribulin -induzierter peripherer Neuropathie

» Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Besharati M, von Versen-Höynck F, Kapphahn K, Baker VL. Examination of fetal growth trajectories following infertility treatment. J.Assist. Reprod.Genet. 2020;37(6):1399-1407

Brodowski L, Schröder-Heurich B, Kipke B, Schmidt C, von Kaisenberg CS, von Versen-Höynck F. Low Ethanol Concentrations Promote Endothelial Progenitor Cell Capacity and Reparative Function.. Cardiovasc. Ther. 2020;2020:4018478

Brodowski L, Rochow N, Yousuf EI, Kohls F, von Kaisenberg CS, Schild RL, Berlage S, Hagenah HP, Voigt M. The cumulative impact of parity on the body mass index (BMI) in a non-selected Lower Saxony population. J.Perinat.Med. 2020;49(4):460-467

Cibula D, Dostalek L, Hillemanns P, Scambia G, Jarkovsky J, Persson J, Raspagliesi F, Novak Z, Jaeger A, Capilna ME, Weinberger V, Klat J, Schmidt RL, Lopez A, Scibilia G, Pareja R, Kucukmetin A, Kreitner L, El-Balat A, Pereira GJR, Laufhütte S, Isla-Ortiz D, Toptas T, Gil-Ibanez B, Vergote I, Runnenbaum I. Completion of radical hysterectomy does not improve survival of patients with cervical cancer and intraoperatively detected lymph node involvement: ABRAX international retrospective cohort study. Eur.J.Cancer 2020;143:88-100

Dammann O, Friederichs KM, Lebedinski S, Liesenfeld KM. The Essence of Authenticity. Front.Psychol. 2021;11:629654

Escala-Garcia M, Abraham J, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Ashworth A, Auer PL, Auvinen P, Beckmann MW, Beesley J, Behrens S, Benitez J, Bermisheva M, Blomqvist C, Blot W, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Børresen-Dale AL, Brauch H, Brenner H, Brucker SY, Burwinkel B, Caldas C, Canzian F, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chin SF, Clarke CL, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, Dennis J, Devilee P, Dunn JA, Dunning AM, Dwek M, Earl HM, Eccles DM, Eliassen AH, Ellberg C, Evans DG, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Gago-Dominguez M, Gapstur SM, García-Closas M, García-Sáenz JA, Gaudet MM, George A, Giles GG, Goldgar DE, González-Neira A, Grip M, Guénel P, Guo Q, Haiman CA, Håkansson N, Hamann U, Harrington PA, Hiller L, Hooning MJ, Hopper JL, Howell A, Huang CS, Huang G, Hunter DJ, Jakubowska A, John EM, Kaaks R, Kapoor PM, Keeman R, Kitahara CM, Koppert LB, Kraft P, Kristensen VN, Lambrechts D, Le Marchand L, Lejbkowicz F, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Maurer T, Mavroudis D, Meindl A, Milne RL, Mulligan AM, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Newman WG, Olshan AF, Olson JE, Olsson H, Orr N, Peterlongo P, Petridis C, Prentice RL, Presneau N, Punie K, Ramachandran D, Rennert G, Romero A, Sachchithananthan M, Saloustros E, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schwentner L, Scott C, Simard J, Sohn C, Southey MC, Swerdlow AJ, Tamimi RM, Tapper WJ, Teixeira MR, Terry MB, Thorne H, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Troester MA,

Truong T, Turnbull C, Vachon CM, van der Kolk LE, Wang Q, Winqvist R, Wolk A, Yang XR, Ziogas A, Pharoah PDP, Hall P, Wessels LFA, Chenevix-Trench G, Bader GD, Dörk T, Easton DF, Canisius S, Schmidt MK. A network analysis to identify mediators of germline-driven differences in breast cancer prognosis. Nat.Commun. 2020;11(1):312

Esmaeilzadeh M, Hong B, Polemikos M, Al-Afif S, Hermann EJ, Scheinichen D, von Kaisenberg C, Hillemanns P, Krauss JK. Spinal emergency surgery during pregnancy: contemporary strategies and outcome. World Neurosurg. 2020;139:e421-e427

Esmaeilzadeh M, Uksul N, Hong B, von Kaisenberg C, Scheinichen D, Lang JM, Hermann EJ, Hillemanns P, Krauss JK. Intracranial emergencies during pregnancy requiring urgent neurosurgical treatment. Clin. Neurol.Neurosurg. 2020;195:105905

Fachal L, Aschard H, Beesley J, Barnes DR, Allen J, Kar S, Pooley KA, Dennis J, Michailidou K, Turman C, Soucy P, Lemacon A, Lush M, Tyrer JP, Ghoussaini M, Moradi Marjaneh M, Jiang X, Agata S, Aittomaki K, Alonso MR, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Arason A, Arndt V, Aronson KJ, Arun BK, Auber B, Auer PL, Azzollini J, Balmana J, Barkardottir RB, Barrowdale D, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bermisheva M, Bialkowska K, Blanco AM, Blomqvist C, Blot W, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Borg A, Bosse K, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Brock IW, Brooks-Wilson A, Bruning T, Burwinkel B, Buys SS, Cai Q, Caldes T, Caligo MA, Camp NJ, Campbell I, Canzian F, Carroll JS, Carter BD, Castelao JE, Chiquette J, Christiansen H, Chung WK, Claes KBM, Clarke CL, GEMO Study Collaborators, EMBRACE Collaborators, Collee JM, Cornelissen S, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Cybulski C, Czene K, Daly MB, de la Hoya M, Devilee P, Diez O, Ding YC, Dite GS, Domchek SM, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Droit A, Dubois S, Dumont M, Duran M, Durcan L, Dwek M, Eccles DM, Engel C, Eriksson M, Evans DG, Fasching PA, Fletcher O, Floris G, Flyger H, Foretova L, Foulkes WD, Friedman E, Fritschi L, Frost D, Gabrielson M, Gago-Dominguez M, Gambino G, Ganz PA, Gapstur SM, Garber J, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Georgoulias V, Giles GG, Glendon G, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Tibiletti MG, Greene MH, Grip M, Gronwald J, Grundy A, Guenel P, Hahnen E, Haiman CA, Hakansson N, Hall P, Hamann U, Harrington PA, Hartikainen JM, Hartman M, He W, Healey CS, Heemskerk-Gerritsen BAM, Heyworth J, Hillemanns P, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Hooning MJ, Hopper JL, Howell A, Huang G, Hulick PJ, Imyanitov EN, KConFab Investigators, HEBON Investigators, ABCTB Investigators, Isaacs C, Iwasaki M, Jager A, Jakimovska M, Jakubowska A, James PA, Janavicius R, Jankowitz RC, John EM, Johnson N, Jones ME, Jukkola-Vuorinen A, Jung A, Kaaks R, Kang D, Kapoor PM, Karlan BY, Keeman R, Kerin MJ, Khusnutdinova E, Kiiski JI, Kirk J, Kitahara CM, Ko YD, Konstantopoulou I, Kosma VM, Koutros S, Kubelka-Sabit K, Kwong A, Kyriacou K, Laitman Y, Lambrechts D, Lee E, Leslie G, Lester J, Lesueur F, Lindblom A, Lo WY, Long J, Lophatananon A, Loud JT, Lubinski J, MacInnis RJ, Maishman T, Makalic E, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Matsuo K, Maurer T, Mavroudis D, Mayes R, McGuffog L, McLean C, Mebirouk N, Meindl A, Miller A, Miller N, Montagna M, Moreno F, Muir K, Mulligan AM, Munoz-Garzon VM, Muranen TA, Narod SA, Nassir R, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Nielsen FC, Nikitina-Zake L, Norman A, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olsson H, Orr N, Osorio A, Pankratz VS, Papp J, Park SK, Park-Simon TW, Parsons MT, Paul J, Pedersen IS, Peissel B, Peshkin B, Peterlongo P, Peto J, Plaseska-Karanfilska D, Prajzendanc K, Prentice R, Presneau N, Prokofyeva D, Pujana MA, Pylkas K, Radice P, Ramus SJ, Rantala J, Rau-Murthy R, Rennert G, Risch HA, Robson M, Romero A, Rossing M, Saloustros E, Sanchez-Herrero E, Sandler DP, Santamarina M, Saunders C, Sawyer EJ, Scheuner MT, Schmidt DF, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schoemaker MJ, Schottker B, Schurmann P, Scott C, Scott RJ, Senter L, Seynaeve CM, Shah M, Sharma P, Shen CY, Shu XO, Singer CF, Slavin TP, Smichkoska S, Southey MC, Spinelli JJ, Spurdle AB, Stone J, Stoppa-Lyonnet D, Sutter C, Swerdlow AJ, Tamimi RM, Tan YY, Tapper WJ, Taylor JA, Teixeira MR, Tengstrom M, Teo SH, Terry MB, Teule A, Thomassen M, Thull DL, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Torres D, Torres-Mejia G, Troester MA, Truong T, Tung N, Tzardi M, Ulmer HU, Vachon CM, van Asperen CJ, van der Kolk LE, van Rensburg EJ, Vega A, Viel A, Vijai J, Vogel MJ, Wang Q, Wappenschmidt B, Weinberg CR, Weitzel JN, Wendt C, Wildiers H, Winqvist R, Wolk A, Wu AH, Yannoukakos D, Zhang Y, Zheng W, Hunter D, Pharoah PDP, Chang-Claude J, Garcia-Closas M, Schmidt MK, Milne RL, Kristensen VN, French JD, Edwards SL, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, Simard J, Easton DF, Kraft P, Dunning AM. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191

likely target genes. Nat.Genet. 2020;52(1):56-73

Feng H, Gusev A, Pasaniuc B, Wu L, Long J, Abu-Full Z, Aittomäki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antoniou AC, Arason A, Arndt V, Aronson KJ, Arun BK, Asseryanis E, Auer PL, Azzollini J, Balmana J, Barkardottir RB, Barnes DR, Barrowdale D, Beckmann MW, Behrens S, Benitez J, Bermisheva M, Bialkowska K, Blanco A, Blomqvist C, Boeckx B, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Borg A, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Broeks A, Brüning T, Burwinkel B, Cai Q, Caldes T, Caligo MA, Campbell I, Canisius S, Campa D, Carter BD, Carter J, Castelao JE, Chang-Claude J, Chanock SJ, Christiansen H, Chung WK, Claes KBM, Clarke CL, GEMO Study Collaborators, EMBRACE Collaborators, GC-HBOC study Collaborators, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Cybulski C, Czene K, Daly MB, de la Hoya M, De Leeneer K, Dennis J, Devilee P, Diez O, Domchek SM, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dunning AM, Dwek M, Eccles DM, Ejlertsen B, Ellberg C, Engel C, Eriksson M, Fasching PA, Fletcher O, Flyger H, Fostira F, Friedman E, Fritschi L, Frost D, Gabrielson M, Ganz PA, Gapstur SM, Garber J, Garcia-Closas M, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Giles GG, Glendon G, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Greene MH, Gronwald J, Guenel P, Haiman CA, Hall P, Hamann U, Hake C, He W, Heyworth J, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Hooning MJ, Hoover RN, Hopper JL, Huang G, Hulick PJ, Humphreys K, Imyanitov EN, ABCTB Investigators, HEBON Investigators, BCFR Investigators, OCGN Investigators, Isaacs C, Jakimovska M, Jakubowska A, James P, Janavicius R, Jankowitz RC, John EM, Johnson N, Joseph V, Jung A, Karlan BY, Khusnutdinova E, Kiiski JI, Konstantopoulou I, Kristensen VN, Laitman Y, Lambrechts D, Lazaro C, Leroux D, Leslie G, Lester J, Lesueur F, Lindor N, Lindström S, Lo WY, Loud JT, Lubinski J, Makalic E, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martens JWM, Martinez ME, Matricardi L, Maurer T, Mavroudis D, McGuffog L, Meindl A, Menon U, Michailidou K, Kapoor PM, Miller A, Montagna M, Moreno F, Moserle L, Mulligan AM, Muranen TA, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nevelsteen I, Nielsen FC, Nikitina-Zake L, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olsson H, Osorio A, Papp J, Park-Simon TW, Parsons MT, Pedersen IS, Peixoto A, Peterlongo P, Peto J, Pharoah PDP, Phillips KA, Plaseska-Karanfilska D, Poppe B, Pradhan N, Prajzendanc K, Presneau N, Punie K, Pylkäs K, Radice P, Rantala J, Rashid MU, Rennert G, Risch HA, Robson M, Romero A, Saloustros E, Sandler DP, Santos C, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmidt DF, Schmutzler RK, Schoemaker MJ, Scott RJ, Sharma P, Shu XO, Simard J, Singer CF, Skytte AB, Soucy P, Southey MC, Spinelli JJ, Spurdle AB, Stone J, Swerdlow AJ, Tapper WJ, Taylor JA, Teixeira MR, Terry MB, Teule A, Thomassen M, Thöne K, Thull DL, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RAEM, Torres D, Truong T, Tung N, Vachon CM, van Asperen CJ, van den Ouweland AMW, van Rensburg EJ, Vega A, Viel A, Vieiro-Balo P, Wang Q, Wappenschmidt B, Weinberg CR, Weitzel JN, Wendt C, Winqvist R, Yang XR, Yannoukakos D, Ziogas A, Milne RL, Easton DF, Chenevix-Trench G, Zheng W, Kraft P, Jiang X. Transcriptome-wide association study of breast cancer risk by estrogen-receptor status. Genet.Epidemiol. 2020;44(5):442-468

Fichtner AS, Bubke A, Rampoldi F, Wilharm A, Tan L, Steinbrück L, Schultze-Florey C, von Kaisenberg C, Prinz I, Herrmann T, Ravens S. TCR repertoire analysis reveals phosphoantigen-induced polyclonal proliferation of Vgamma9Vdelta2 T cells in neonates and adults. J.Leukoc.Biol. 2020;107(6):1023-1032

Flentje M, Eismann H, Holtje M, Hagemann V, Brodowski L, von Kaisenberg C. Transfer of an interprofessional emergency caesarean section training program: using questionnaire combined with outcome data of newborn. Arch.Gynecol.Obstet. 2020;303(3):585-593

Glubb DM, Thompson DJ, Aben KK, Alsulimani A, Amant F, Annibali D, Attia J, Barricarte A, Beckmann MW, Berchuck A, Bermisheva M, Bernardini MQ, Bischof K, Bjorge L, Bodelon C, Brand AH, Brenton JD, Brinton LA, Bruinsma F, Buchanan DD, Burghaus S, Bützow R, Cai H, Carney ME, Chanock SJ, Chen C, Chen X, Chen Z, Cook LS, Cunningham JM, De Vivo I, DeFazio A, Doherty JA, Dörk T, du Bois A, Dunning AM, Durst M, Edwards T, Edwards RP, Ekici AB, Ewing A, Fasching PA, Ferguson S, Flanagan JM, Fostira F, Fountzilas G, Friedenreich CM, Gao B, Gaudet MM, Gawelko J, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harris HR, Harter P, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MAT, Hillemanns P, Hogdall E, Hogdall CK, Holliday EG, Huntsman DG, Huzarski T, Jakubowska A, Jensen A, Jones ME, Karlan BY, Karnezis A, Kelley JL, Khusnutdinova E, Killeen JL, Kjaer SK, Klapdor R, Köbel M, Konopka B, Konstantopoulou I, Kopperud RK, Koti M, Kraft P, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Larson MC, Le Marchand L, Lele S, Lester J, Li AJ, Liang D, Liebrich C, Lipworth L, Lissowska J, Lu L, Lu KH, Macciotta

A, Mattiello A, May T, McAlpine JN, McGuire V, McNeish IA, Menon U, Modugno F, Moysich KB, Nevanlinna H, Odunsi K, Olsson H, Orsulic S, Osorio A, Palli D, Park-Simon TW, Pearce CL, Pejovic T, Permuth JB, Podgorska A, Ramus SJ, Rebbeck TR, Riggan MJ, Risch HA, Rothstein JH, Runnebaum IB, Scott RJ, Sellers TA, Senz J, Setiawan VW, Siddiqui N, Sieh W, Spiewankiewicz B, Sutphen R, Swerdlow AJ, Szafron LM, Teo SH, Thompson PJ, Thomsen LCV, Titus L, Tone A, Tumino R, Turman C, Vanderstichele A, Velez Edwards D, Vergote I, Vierkant RA, Wang Z, Wang-Gohrke S, Webb PM, White E, Whittemore AS, Winham SJ, Wu X, Wu AH, Yannoukakos D, Spurdle AB, O'Mara TA. Cross-cancer genome-wide association study of endometrial cancer and epithelial ovarian cancer identifies genetic risk regions associated with risk of both cancers. Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 2021;30(1):217-228

Hachenberg J, Sauerwald A, Brunke H, Ludwig S, Scaal M, Prescher A, Eichler C. Suturing methods in prolapse surgery: a biomechanical analysis. Int.Urogynecol.J. 2020;

Hasenburg A, Sehouli J, Lampe B, Reuss A, Schmalfeld B, Belau AK, Bossart M, Mahner S, Hillemanns P, Petry U, du Bois A, Herwig U, Hilpert F, Gropp-Meier M, Hanf V, Greimel E, Wagner U, Harter P. LION-PAW (lymphadenectomy in ovarian neoplasm) sexual function assessment: a prospective sub-study of the LION trial. Int.J.Gynecol.Cancer 2020;30(10):1548-1553

Jentschke M, Lehmann R, Drews N, Hansel A, Schmitz M, Hillemanns P. Psychological distress in cervical cancer screening: results from a German online survey. Arch. Gynecol.Obstet. 2020;302(3):699-705

Kamal M, Lameiras S, Deloger M, Morel A, Vacher S, Lecerf C, Dupain C, Jeannot E, Girard E, Baulande S, Dubot C, Kenter G, Jordanova ES, Berns EMJJ, Bataillon G, Popovic M, Rouzier R, Cacheux W, Le Tourneau C, Nicolas A, Servant N, Scholl SM, Bieche I, RAIDs Consortium. Human papilloma virus (HPV) integration signature in Cervical Cancer: identification of MACROD2 gene as HPV hot spot integration site. Br.J.Cancer 2021;124(4):777-785

Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, Winter L, Park DH, Fuge J, Kühn C, Hoeper MM, Olsson KM. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: Midterm outcomes of mothers and offspring. J.Heart Lung Transplant. 2021;40(3):229-233

Kho PF, Amant F, Annibali D, Ashton K, Attia J, Auer PL, Beckmann MW, Black A, Brinton L, Buchanan DD, Chanock SJ, Chen C, Chen MM, Cheng THT, Cook LS, Crous-Bous M, Czene K, De Vivo I, Dennis J, Dörk T, Dowdy SC, Dunning AM, Durst M, Easton DF, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Friedenreich CM, Garcia-Closas M, Gaudet MM, Giles GG, Goode EL, Gorman M, Haiman CA, Hall P, Hankinson SE, Hein A, Hillemanns P, Hodgson S, Hoivik EA, Holliday EG, Hunter DJ, Jones A, Kraft P, Krakstad C, Lambrechts D, Le Marchand L, Liang X, Lindblom A, Lissowska J, Long J, Lu L, Magliocco AM, Martin L, McEvoy M, Milne RL, Mints M, Nassir R, Otton G, Palles C, Pooler L, Proietto T, Rebbeck TR, Renner SP, Risch HA, Rubner M, Runnebaum I, Sacerdote C, Sarto GE, Schumacher F, Scott RJ, Setiawan VW, Shah M, Sheng X, Shu XO, Southey MC, Tham E, Tomlinson I, Trovik J, Turman C, Tyrer JP, Van Den Berg D, Wang Z, Wentzensen N, Xia L, Xiang YB, Yang HP, Yu H, Zheng W, Webb PM, Thompson DJ, Spurdle AB, Glubb DM, O'Mara TA. Mendelian randomization analyses suggest a role for cholesterol in the development of endometrial cancer. Int.J.Cancer 2021;148(2):307-319

Klapdor R, Hillemanns P, Wölber L, Jückstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Hasenburg A, Sehouli J, Fürst S, Strauss H, Baumann K, Thiel F, Mustea A, Meier W, Harter P, Wimberger P, Hanker L, Schmalfeld B, Mahner S. Association between obesity and vulvar cancer recurrence: an analysis of the AGO-CaRE-1 study. Int.J.Gynecol.Cancer 2020;30(7):920-926

Klapdor R, Weiss C, Kuehnle E, Kohls F, von Ehr J, Philippeit A, Hille-Betz U. Quality of Life after Bilateral and Contralateral Prophylactic Mastectomy with Implant Reconstruction. Breast Care.(Basel) 2020;15(5):519-526

Kohls F, Gebauer F, Flentje M, Brodowski L, von Kaisenberg CS, Jentschke M. Current Approach for External Cephalic Version in Germany. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020;80(10):1041-1047

Kramer I, Hooning MJ, Mavaddat N, Hauptmann M, Keeman R, Steyerberg EW, Giardiello D, Antoniou AC, Pharoah PDP, Canisius S, Abu-Ful Z, Andrulis IL, Anton-Culver H, Aronson KJ, Augustinsson A, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Benitez J, Bermisheva M, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Brauch H, Bremer M, Brucker SY, Burwinkel B, Castelao JE, Chan TL, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chenevix-Trench

G, Choi JY, Clarke CL, NBCS Collaborators, Collee JM, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, Devilee P, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dunning AM, Dwek M, Eccles DM, Evans DG, Fasching PA, Flyger H, Gago-Dominguez M, Garcia-Closas M, Garcia-Saenz JA, Giles GG, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Haiman CA, Hakansson N, Hamann U, Hartman M, Heemskerk-Gerritsen BAM, Hollestelle A, Hopper JL, Hou MF, Howell A, ABCTB Investigators, kConFab Investigators, Ito H, Jakimovska M, Jakubowska A, Janni W, John EM, Jung A, Kang D, Kets CM, Khusnutdinova E, Ko YD, Kristensen VN, Kurian AW, Kwong A, Lambrechts D, Le Marchand L, Li J, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoochehri M, Margolin S, Matsuo K, Mavroudis D, Meindl A, Milne RL, Mulligan AM, Muranen TA, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Newman WG, Olshan AF, Olson JE, Olsson H, Park-Simon TW, Peto J, Petridis C, Plaseska-Karanfilska D, Presneau N, Pylkas K, Radice P, Rennert G, Romero A, Roylance R, Saloustros E, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schwentner L, Scott C, See MH, Shah M, Shen CY, Shu XO, Siesling S, Slager S, Sohn C, Southey MC, Spinelli JJ, Stone J, Tapper WJ, Tengstrom M, Teo SH, Terry MB, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Troester MA, Vachon CM, van Ongeval C, van Veen EM, Winqvist R, Wolk A, Zheng W, Ziogas A, Easton DF, Hall P, Schmidt MK. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk. Am.J.Hum.Genet. 2020;107(5):837-848

Krüger THC, Schippert C, Meyer B. The Pharmacotherapy of Persistent Genital Arousal Disorder. Curr Sex Health Rep 2020;12(1):34-39

Laakmann E, Witzel I, Neunhoffer T, Weide R, Schmidt M, Park-Simon TW, Möbus V, Mundhenke C, Polasik A, Lübbe K, Hesse T, Riecke K, Thill M, Fasching PA, Denkert C, Fehm T, Nekljudova V, Rey J, Loibl S, Müller V. Characteristics and Clinical Outcome of Breast Cancer Patients with Asymptomatic Brain Metastases. Cancers (Basel) 2020;12(10):E2787 [pii]

Liu J, Prager-van der Smissen WJC, Collee JM, Bolla MK, Wang Q, Michailidou K, Dennis J, Ahearn TU, Aittomaki K, Ambrosone CB, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Arndt V, Arnold N, Aronson KJ, Augustinsson A, Auvinen P, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Bermisheva M, Bernstein L, Bogdanova NV, Bogdanova-Markov N, Bojesen SE, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Brucker SY, Brüning T, Burwinkel B, Cai Q, Cai H, Campa D, Canzian F, Castelao JE, Chang-Claude J, Chanock SJ, Choi JY, Christiaens M, Clarke CL, NBCS Collaborators, Couch FJ, Czene K, Daly MB, Devilee P, Dos-Santos-Silva I, Dwek M, Eccles DM, Eliassen AH, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Fritschi L, Gago-Dominguez M, Gapstur SM, Garcia-Closas M, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Giles GG, Goldberg MS, Goldgar DE, Guenel P, Haiman CA, Hakansson N, Hall P, Harrington PA, Hart SN, Hartman M, Hillemanns P, Hopper JL, Hou MF, Hunter DJ, Huo D, ABCTB Investigators, Ito H, Iwasaki M, Jakimovska M, Jakubowska A, John EM, Kaaks R, Kang D, Keeman R, Khusnutdinova E, Kim SW, Kraft P, Kristensen VN, Kurian AW, Le Marchand L, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Luben RN, Lubinski J, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Mariapun S, Matsuo K, Maurer T, Mavroudis D, Meindl A, Menon U, Milne RL, Muir K, Mulligan AM, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Offit K, Olopade OI, Olson JE, Olsson H, Orr N, Park SK, Peterlongo P, Peto J, Plaseska-Karanfilska D, Presneau N, Rack B, Rau-Murthy R, Rennert G, Rennert HS, Rhenius V, Romero A, Ruebner M, Saloustros E, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Scott C, Shah M, Shen CY, Shu XO, Simard J, Sohn C, Southey MC, Spinelli JJ, Tamimi RM, Tapper WJ, Teo SH, Terry MB, Torres D, Truong T, Untch M, Vachon CM, van Asperen CJ, Wolk A, Yamaji T, Zheng W, Ziogas A, Ziv E, Torres-Mejia G, Dörk T, Swerdlow AJ, Hamann U, Schmidt MK, Dunning AM, Pharoah PDP, Easton DF, Hooning MJ, Martens JWM, Hollestelle A. Germline HOXB13 mutations p.G84E and p.R217C do not confer an increased breast cancer risk. Sci.Rep. 2020;10(1):9688

Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, Budach V, Hertel H, Mustea A, Sehouli J, Scharf JP, Ulrich U, Ebert A, Piwonski I, Kohler C. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. Int.J.Gynecol.Cancer 2020;30(12):1855-1861

Meissner L, Schürmann P, Dörk T, Hagemeier L, Klintschar M. Genetic association study of fatal pulmonary embolism. Int.J.Legal Med. 2021;135(1):143-151

Melzer C, Jacobs R, Dittmar T, Pich A, von der Ohe J, Yang Y, Hass R. Reversible Growth-Arrest of a Spontaneously-Derived Human MSC-Like Cell Line. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(13):E4752.

Melzer C, Ohe JV, Hass R. Anti-Tumor Effects of Exosomes Derived from Drug-Incubated Permanently Growing Human MSC. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(19):E7311

Pecher SJ, Potthast AB, von Versen-Höynck F, Das AM. Impact of Short-Term Hypoxia on Sirtuins as Regulatory Elements in HUVECs. J.Clin.Med. 2020;9(8):E2604 [pii]

Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, Sehouli J, Canzler U, Schmalfeldt B, Dean AP, Hein A, Zeimet AG, Hanker LC, Petit T, Marme F, El-Balat A, Glasspool R, de Gregorio N, Mahner S, Meniawy TM, Park-Simon TW, Mouret-Reynier MA, Costan C, Meier W, Reinthaller A, Goh JC, L'Haridon T, Baron Hay S, Kommoss S, du Bois A, Kurtz JE, AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov 18 Investigators. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(5):699-709

Pogozhykh O, Hofmann N, Gryshkov O, von Kaisenberg C, Mueller M, Glasmacher B, Pogozhykh D, Börgel M, Blasczyk R, Figueiredo C. Repeated Freezing Procedures Preserve Structural and Functional Properties of Amniotic Membrane for Application in Ophthalmology. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(11):E4029

Polaczek R, Schürmann P, Speith LM, Geffers R, Dürst M, Hillemanns P, Park-Simon TW, Liebrich C, Dörk T. Germline variation of Ribonuclease H2 genes in ovarian cancer patients. J.Ovarian Res. 2020;13(1):146

Portz S, Stoll K, Lundgren I, Gross MM. Midwives and obstetricians' attitudes towards VBAC: Development and validation of the HCAV-scale. Sex.Reprod.Healthc. 2021;27:100589

Ragamin A, Yigit G, Bousset K, Beleggia F, Verheijen FW, de Wit MY, Strom TM, Dörk T, Wollnik B, Mancini GMS. Human RAD50 deficiency: Confirmation of a distinctive phenotype. Am.J.Med.Genet.A. 2020;182(6):1378-1386

Ramachandran D, Schürmann P, Mao Q, Wang Y, Bretschneider LM, Speith LM, Hülse F, Enssen J, Bousset K, Jentschke M, Böhmer G, Strauss HG, Hirchenhain C, Schmidmayr M, Tarbiat J, Runnebaum I, Dürst M, Hein A, Koch M, Ruebner M, Ekici A, Beckmann MW, Fasching PA, Luyten A, Petry KU, Hillemanns P, Dörk T. Association of genomic variants at the Human Leukocyte Antigen locus with cervical cancer risk, HPV status, and gene expression. Int.J.Cancer 2020;147(9):2458-2468

Röttger M, Hertel H, Kaukemüller L, Brodowski L, Flentje M, Hillemanns P, Klapdor R. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: status, level of knowledge, and counseling in outpatient setting. Arch.Gynecol.Obstet. 2020;302(4):1001-1007

Schick C, Spineli LM, Raio L, Gross MM. First assessed cervical dilatation: is it associated with oxytocin augmentation during labour? A retrospective cohort study in a university hospital in Switzerland. Midwifery 2020;85:102683

Schippert C, Witte Y, Bartels J, Garcia-Rocha GJ, Jentschke M, Hillemanns P, Kundu S. Reproductive capacity and recurrence of disease after surgery for moderate and severe endometriosis - a retrospective single center analysis. BMC Womens Health 2020;20(1):144

Schmidt N, Schücker K, Krause I, Dörk T, Klintschar M, Hummel S. Genome-wide SNP typing of ancient DNA: Determination of hair and eye color of Bronze Age humans from their skeletal remains. Am.J.Phys.Anthropol. 2020;172(1):99-109

Slabik C, Kalbarczyk M, Danisch S, Zeidler R, Klawonn F, Volk V, Krönke N, Feuerhake F, Ferreira de Figueiredo C, Blasczyk R, Olbrich H, Theobald SJ, Schneider A, Ganser A, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Hammerschmidt W, Stripecke R. CAR-T Cells Targeting Epstein-Barr Virus gp350 Validated in a Humanized Mouse Model of EBV Infection and Lymphoproliferative Disease. Mol.Ther.Oncolytics 2020;18:504-524

Song H, Dicks EM, Tyrer J, Intermaggio M, Chenevix-Trench G, Bowtell DD, Traficante N, Group A, Brenton J, Goranova T, Hosking K, Piskorz A, van Oudenhove E, Doherty J, Harris HR, Rossing MA, Duerst M, Dörk T, Bogdanova NV, Modugno F, Moysich K, Odunsi K, Ness R, Karlan BY, Lester J, Jensen A, Kruger Kjaer S, Hogdall E, Campbell IG, Lazaro C, Pujara MA, Cunningham J, Vierkant R, Winham SJ, Hildebrandt M, Huff C, Li D, Wu X, Yu Y, Permuth JB, Levine DA, Schildkraut JM, Riggan MJ, Berchuck A, Webb PM, Group OS, Cybulski C, Gronwald J, Jakubowska A, Lubinski J, Alsop J, Harrington P, Chan I, Menon U, Pearce CL, Wu AH, de Fazio A, Kennedy CJ, Goode E, Ramus S, Gayther S, Pharoah P. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovari-

an cancer. J.Med.Genet. 2021;58(5):305-313

Stenner HT, Eigendorf J, Kerling A, Kueck M, Hanke AA, Boyen J, Nelius AK, Melk A, Boethig D, Bara C, Hilfiker A, Berliner D, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Stiesch M, Schippert C, Haverich A, Tegtbur U, Haufe S. Effects of six month personalized endurance training on work ability in middle-aged sedentary women: a secondary analysis of a randomized controlled trial. J.Occup.Med.Toxicol. 2020;15:8

Theobald SJ, Kreer C, Khailaie S, Bonifacius A, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Mach M, Backovic M, Ballmaier M, Koenig J, Olbrich H, Schneider A, Volk V, Danisch S, Gieselmann L, Ercanoglu MS, Messerle M, Kaisenberg CV, Witte T, Klawonn F, Meyer-Hermann M, Klein F, Stripecke R. Repertoire characterization and validation of gB-specific human IgGs directly cloned from humanized mice vaccinated with dendritic cells and protected against HCMV. PLoS Pathog. 2020;16(7):e1008560

Tjokrowidjaja A, Lee CK, Friedlander M, Gebski V, Gladieff L, Ledermann J, Penson R, Oza A, Korach J, Huzarski T, Manso L, Pisano C, Asher R, Lord SJ, Kim SI, Lee JY, Colombo N, Park-Simon TW, Fujiwara K, Sonke G, Vergote I, Kim JW, Pujade-Lauraine E. Concordance between CA-125 and RECIST progression in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer treated in the SOLO2 trial with olaparib as maintenance therapy after response to chemotherapy. Eur.J.Cancer 2020;139:59-67

Volk V, Theobald SJ, Danisch S, Khailaie S, Kalbarczyk M, Schneider A, Bialek-Waldmann J, Krönke N, Deng Y, Eiz-Vesper B, Dragon AC, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Keck J, Meyer-Hermann M, Klawonn F, Hammerschmidt W, Delecluse HJ, Münz C, Feuerhake F, Stripecke R. PD-1 Blockade Aggravates Epstein-Barr Virus(+) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Humanized Mice Resulting in Central Nervous System Involvement and CD4(+) T Cell Dysregulations. Front.Oncol. 2021;10:614876

von Kaisenberg C, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölble N, Hodel ME, Nothacker M, Hecher K. Überwachung und Betreuung von Zwillingsschwangerschaften (AWMF 015-087 S2e-Leitlinie). Ultraschall Med. 2020;

Wiegel RE, Danser AHJ, Steegers-Theunissen RPM, Laven JSE, Willemsen SP, Baker VL, Steegers EAP, von Versen-Höynck F. Determinants of Maternal Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Activation in Early Pregnancy: Insights From Two Cohorts. J.Clin.Endocrinol.Metab. 2020;105(11):dgaa582

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Woelber L, Bommert M, Prieske K, Fischer I, Zu Eulenburg C, Vettorazzi E, Harter P, Jueckstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Iborra S, Sehouli J, Ignatov A, Hillemanns P, Fuerst S, Strauss HG, Baumann K, Beckmann M, Mustea A, Meier W, Wimberger P, Hanker L, Canzler U, Fehm T, Luyten A, Hellriegel M, Kosse J, Heiss C, Hantschmann P, Mallmann P, Tanner B, Pfisterer J, Mahner S, Schmalfeldt B, Jaeger A. Pelvic Lymphadenectomy in Vulvar Cancer - Does it make sense?. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020;80(12):1221-1228

Zhang H, Ahearn TU, Lecarpentier J, Barnes D, Beesley J, Qi G, Jiang X, O'Mara TA, Zhao N, Bolla MK, Dunning AM, Dennis J, Wang Q, Ful ZA, Aittomaki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Aronson KJ, Arun BK, Auer PL, Azzollini J, Barrowdale D, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Benitez J, Bermisheva M, Bialkowska K, Blanco A, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bonanni B, Bondavalli D, Borg A, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Broeks A, Brucker SY, Bruning T, Burwinkel B, Buys SS, Byers H, Caldes T, Caligo MA, Calvello M, Campa D, Castelao JE, Chang-Claude J, Chanock SJ, Christiaens M, Christiansen H, Chung WK, Claes KBM, Clarke CL, Cornelissen S, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, Devilee P, Diez O, Domchek SM, Dörk T, Dwek M, Eccles DM, Ekici AB, Evans DG, Fasching PA, Figueroa J, Foretova L, Fostira F, Friedman E, Frost D, Gago-Dominguez M, Gapstur SM, Garber J, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Gayther SA, Giles GG, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Greene MH, Gronwald J, Guenel P, Haberle L, Hahnen E, Haiman CA, Hake CR, Hall P, Hamann U, Harkness EF, Heemskerk-Gerritsen BAM, Hillemanns P, Hogervorst FBL, Holleczek B, Hollestelle A, Hooning MJ, Hoover RN, Hopper JL, Howell A, Huebner H, Hulick PJ, Imyanitov EN, kConFab In-

vestigators, ABCTB Investigators, Isaacs C, Izatt L, Jager A, Jakimovska M, Jakubowska A, James P, Janavicius R, Janni W, John EM, Jones ME, Jung A, Kaaks R, Kapoor PM, Karlan BY, Keeman R, Khan S, Khusnutdinova E, Kitahara CM, Ko YD, Konstantopoulou I, Koppert LB, Koutros S, Kristensen VN, Laenkholm AV, Lambrechts D, Larsson SC, Laurent-Puig P, Lazaro C, Lazarova E, Lejbkowicz F, Leslie G, Lesueur F, Lindblom A, Lissowska J, Lo WY, Loud JT, Lubinski J, Lukomska A, MacInnis RJ, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Matricardi L, McGuffog L, McLean C, Mebirouk N, Meindl A, Menon U, Miller A, Mingazheva E, Montagna M, Mulligan AM, Mulot C, Muranen TA, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Newman WG, Nielsen FC, Nikitina-Zake L, Nodora J, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olsson H, Orr N, Papi L, Papp J, Park-Simon TW, Parsons MT, Peissel B, Peixoto A, Peshkin B, Peterlongo P, Peto J, Phillips KA, Piedmonte M, Plaseska-Karanfilska D, Prajzendanc K, Prentice R, Prokofyeva D, Rack B, Radice P, Ramus SJ, Rantala J, Rashid MU, Rennert G, Rennert HS, Risch HA, Romero A, Rookus MA, Rubner M, Rudiger T, Saloustros E, Sampson S, Sandler DP, Sawyer EJ, Scheuner MT, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schoemaker MJ, Schottker B, Schurmann P, Senter L, Sharma P, Sherman ME, Shu XO, Singer CF, Smichkoska S, Soucy P, Southey MC, Spinelli JJ, Stone J, Stoppa-Lyonnet D, EMBRACE Study, GEMO Study Collaborators, Swerdlow AJ, Szabo CI, Tamimi RM, Tapper WJ, Taylor JA, Teixeira MR, Terry M, Thomassen M, Thull DL, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Torres D, Troester MA, Truong T, Tung N, Untch M, Vachon CM, van den Ouweland AMW, van der Kolk LE, van Veen EM, vanRensburg EJ, Vega A, Wappenschmidt B, Weinberg CR, Weitzel JN, Wildiers H, Winqvist R, Wolk A, Yang XR, Yannoukakos D, Zheng W, Zorn KK, Milne RL, Kraft P, Simard J, Pharoah PDP, Michailidou K, Antoniou AC, Schmidt MK, Chenevix-Trench G, Easton DF, Chatterjee N, Garcia-Closas M. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. Nat.Genet. 2020;52(6):572-581

Übersichtsarbeiten

Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. Cancers (Basel) 2020;12(9):E2407 [pii]

Hass R. Role of MSC in the Tumor Microenvironment. Cancers (Basel) 2020;12(8):E2107 [pii]

Hass R, von der Ohe J, Ungefroren H. Impact of the Tumor Microenvironment on Tumor Heterogeneity and Consequences for Cancer Cell Plasticity and Stemness. Cancers (Basel) 2020;12(12):E3716.

Hass R, von der Ohe J, Ungefroren H. The Intimate Relationship Among EMT, MET and TME: A T(ransdifferentiation) E(nhancing) M(ix) to Be Exploited for Therapeutic Purposes. Cancers (Basel) 2020;12(12):E3674

Hillemanns P, Hertel H, Klapdor R. Radical hysterectomy for early cervical cancer: what shall we do after the LACC trial?. Arch. Gynecol.Obstet. 2020;302(2):289-292

Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. Vaccine 2020;38(41):6402-6409

Melzer C, Ohe JV, Hass R. Altered Tumor Plasticity after Different Cancer Cell Fusions with MSC. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(21):8347

Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höynck F. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. Nutrients 2020;12(5):E1432

Wang Y, Xiang Y, Xin VW, Wang XW, Peng XC, Liu XQ, Wang D, Li N, Cheng JT, Lyv YN, Cui SZ, Ma Z, Zhang Q, Xin HW. Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy. J.Hematol.Oncol. 2020;13(1):107

Wiegel RE, von Versen-Höynck F, Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP, Danser AHJ. Prorenin periconceptionally and in pregnancy: Does it have a physiological role?. Mol.Cell.Endocrinol. 2021;522:111118

Zinsser LA, Stoll K, Wieber F, Pehlke-Milde J, Gross MM. Changing behaviour in pregnant women: A scoping review. Midwifery 2020;85:102680

Promotionen

Gafarova P (Dr. med.): Genetische Untersuchungen zur Rolle regulatorischer Genvarianten für TP53 beim Endometriumkarzinom.

Goldmann G (Dr. med. dent.): Klinische Unterschiede zwischen invasiv duktalen und invasiv lobulären Mammakarzinomen zum Diagnosezeitpunkt : Daten aus dem Mammographie-Screening-Programm Bielefeld-Gütersloh.

Grimm J (Dr. med.): Analyse zu Häufigkeiten, Behandlungsmethoden und Rezidivraten von Vulvadysplasien im Behandlungsgut der Frauenklinik der MHH von 2005-2010.

Häckermann K (Dr. med.): Nutzen der partiellen HPV-Genotypisierung nach Konisation zervikaler Dysplasien.

Iwanuk C (Dr. med.): Perioperative Morbidität sowie postoperative Fertilität und Schwangerschaftsoutcome nach laparoskopischer bzw. offener Myomenukleation.

Jungk J (Dr. med.): Einfluss von 3D-Ultraschall und Beschäftigungstherapie auf das psychische Befinden von langzeithospitalisierten Risikoschwangeren.

Karakas H (Dr. med.): Peri- und postoperatives Management und Outcome bei gynäkologischen Patientinnen mit einer extremen Adipositas (Grad 3, BMI> 40 kgm^2).

Pfeifer K (Dr. med.): Molekulargenetische Untersuchungen neuer Kandidatengene für Brustkrebs.

Weiß CP (Dr. med.): Lebensqualität und Patientenzufriedenheit nach bilateraler prophylaktischer Mastektomie und Simultanrekonstruktion.

Witte YJ (Dr. med.): Rezidivhäufigkeit und postoperative Fertilität nach operativer Entfernung einer moderaten und schweren Endometriose (rASRM III und IV). Ergebnisse einer retrospektiven 11-Jahres-Erhebung..

Zachen MS (Dr. med.): Sarkom-Risiko bei uterinen Eingriffen an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511-532 6654 • E-Mail: Lanfermann.Heinrich@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-der-mhh/institut-fuer-diagnostische-und-interventionelle-neuroradiologie

Forschungsprofil

Forschungsprofil Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie MHH

Das Forschungsprofil des Institutes für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie beinhaltet die klinische und experimentelle neurowissenschaftliche Forschung unter Einsatz moderner bildgebender Verfahren, hauptsächlich der Magnet-Resonanztomographie (MRT). Ziel ist zum einen wichtige und klinisch relevante neurowissenschaftliche Fragestellungen zu adressieren, zum anderen jedoch neue neuroradiologische bildgebende Methoden zu etablieren und zu validieren

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. M. P. Wattjes bearbeitet das Themengebiet der Bildgebung neuroinflammatorischer, neuroinfektiologischer und neurodegenerativer Erkrankungen. Wesentlicher Fokus ist die Etablierung moderner bildgebender Marker als prognostisch-prädiktiver Marker der individuellen Krankheitsprogression bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose. Das Therapiemonitoring der progressiven multifokalen Leukencephalopathie (PML) mit der Erfassung von potentiellen neuroprotektiven Effekten moderner immunologischer Therapien steht im Fokus der neuroinfektiologischen Forschung. Auf dem Gebiet neurodegenerativer Erkrankungen soll mit Hilfe moderner Hirnsegmentierungstechniken zudem eine verbesserte Befundmustererkennung zur bildgebungsunterstützten Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen etabliert werden.

Die Arbeitsgruppe pädiatrische Neuroradiologie unter Leitung von Frau PD Dr. E. Bültmann befasst sich mit der multi-modalen und quantitativen MRT Bildgebung zur Erforschung mikrostruktureller und metabolischer Veränderungen während der Hirnreifung.

Die Arbeitsgruppe „Felsenbeinimaging" unter der Leitung von Frau PD Dr. A. Giesemann untersucht mit Hilfe hochauflösender 3T-MR-Techniken Pathologien der Hörnerven und des Innenohres. Ein wesentlicher Schwerpunkt ist dabei die hochauflösende Darstellung des Innenohres zur Identifizierung und Therapiekontrolle des sogenannten „Hydrops" bei Patienten mit einem Morbus Menière.

Die Arbeitsgruppe „Neuroonkologie" unter der Leitung von Dr. P. Raab untersucht den Einsatz multi-modaler und quantitativer MRT Verfahren bei neuroonkologischen Krankheitsbildern. Neben dem Einsatz zur Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik ist wesentlicher Fokus das bildgebungsgestützte Therapiemonitoring.

Die Arbeitsgruppe Experimentelle Neuroradiologie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Dr. X.Q. Ding befasst sich mit der Etablierung neuer quantitativer MR-Bildgebungsverfahren (qMRI) und der MR-Spektroskopie bei verschiedenen neurowissenschaftlichen Fragestellungen, insbesondere auch bei neurodegenerativen Erkrankungen.

Die Arbeitsgruppe „Somatosensorische und Vegetative Therapieforschung unter Leitung von Prof. Dr. F. Beißner erforscht therapeutische Verfahren, die ihre Wirkung über eine Stimulation des somatischen oder vegetativen Nervensystems entfalten. Hierbei kommt u.a. die von ihm entwickelte „maskierte Independent Component Analyse (mICA)" zum Einsatz, ein vielseitiges Werkzeug für die funktionelle Bildgebung. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Wahrnehmung und Verarbeitung des Schmerzes und der entsprechenden funktionellen Repräsentation im Hirnstamm.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

ERACoSysMed3 Verbundprojekt: MI-Edge - Modellierung des Verhaltens von Glioblastomzellen am Tumorrand zur Vorhersage eines Frührezidives

Glioblastome (GBM) sind die häufigsten malignen primären Hirntumore bei Erwachsenen mit einem mittleren Überleben von derzeit 9-17 Monaten. Standardtherapie ist die neurochirurgische Resektion, gefolgt von einer Radiotherapie und oralen Chemotherapie mit Temozolomid. Untergruppen der GBM unterscheiden sich im Hinblick auf ihre genetischen Eigenschaften bzw. Marker, so zum Beispiel der Isocitratdehydrogenase (IDH)-Wildtyp (WT) und mit einer besseren Prognose das IDH-mutierte GBM. GBM rezidivieren in nahezu allen Patienten, wobei die Richtlinien für die Therapie in erster Linie auf die Erstbehandlung ausgerichtet sind. Insbesondere aber Entscheidungen für eine Zweitlinien-Therapie haben bedeutende Auswirkungen: eine zu lange Wartezeit kann zu einem Tumorwachstum in Areale des Gehirnes mit einem erhöhten Risiko einer erneuten neurochirurgischen Resektion führen. Ein zu früher Einsatz einer Zweitlinien-Therapie oder die Behandlung der sogenannten Pseudoprogression können den Patienten einem erhöhten Morbiditäts-Risiko aussetzen und die Lebensqualität reduzieren. Die Entscheidungen bezüglich einer Zweitlinien-Therapie sollen gemäß den Richtlinien in interdisziplinären Tumorboards erfolgen. Da alle Therapieansätze mögliche Limitationen durch Toxizität und Nebenwirkungen aufweisen, ist die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes des Einsatzes der Therapien sowie die Kombination verschiedener Therapieoptionen essenziell, um den Nutzen für den Patienten zu maximieren.

Das Gesamtziel des Vorhabens ist es, in einem systemmedizinischen, interdisziplinären Forschungsansatz die medizinische und klinische Notwendigkeit der Optimierung verfügbarer Therapieoptionen bei GBM durch den Einsatz eines existierenden mathematischen Modells bezüglich des Verhaltens von Glioblastom-Zellen am Tumorrand zu unterstützen. Ein existierendes Modell soll weiterentwickelt werden und aus einem verbesserten mechanistischen Verständnis der Tumorbiologie heraus klinisch anwendbare neue Ansätze zur Unterstützung bei der Entscheidung zwischen einer abwartenden oder interventionellen

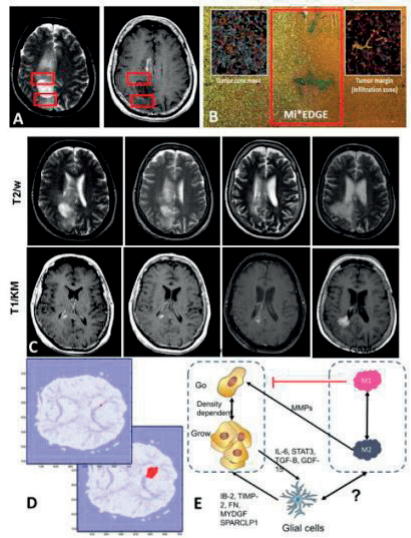


Fig 1: *MI*EDGE translational approach*: Integration of the neuroradiological features **(A)** with quantitative multiplexed neuropathology considering cell density, vascular proliferation and macrophages at primary diagnosis **(B)** and follow-up MRI **(C)** into existing **(D)** and expanded **(E)** model of GBM cell interactions based on current knowledge (likely to be modified after the experiments of WP1).

Abb. 1:

Nachsorgestrategie (Einsatz bzw. Änderung einer Therapie) liefern. Hierbei sollen insbesondere Fragen bezüglich der Erkennung einer echten Tumorprogression im Unterschied zu einer sogenannten "Pseudoprogression" (d.h. reaktiver Veränderungen, die in der Bildgebung wie ein Tumorprogress wirken) beantwortet werden. Weiterhin soll eine bessere Vorhersage bezüglich des zeitlichen Auftretens eines Tumorrezidives ermöglicht werden sowie die Frage beantwortet werden, ob das Rezidiv eher in Form eines soliden Tumorknotens oder eines eher diffusen Wachstums auftreten wird. Letztere Aspekte ermöglichen evtl. klinische Entscheidungshilfen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose im Hinblick auf die Entwicklung innovativer und personalisierter Therapiekonzepte.

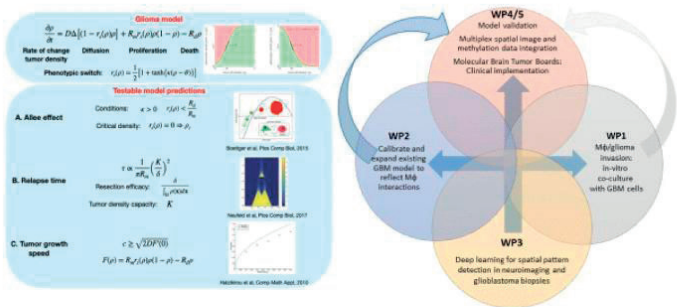


Fig 2: *Mi*EDGE modeling approach (left) and collaboration pattern (right)*:Existing mathematical models (left) will be adjusted to predict time to relapse and tumor behavior, which will be validated in clinical reality (WP4/WP5) with the help of advanced image analysis and deep-learning-based predictions (WP3). In-vitro models of macrophage-glioma interaction (WP1) will be used to implement the role of macrophages in the invasive tumor cell behavior in the tumor edges into the mathematical models.

Abb. 2:

Mi*EDGE vereint die langjährige Erfahrung von führenden Forschern in der Biologie der Zellinteraktionen zwischen Makrophagen und Glioblastomzellen (WP 1, Mailand/Italien), der klinisch-translationalen Forschung (WP 4 und 5, LCNP/LCBS, Luxembourg und MHH), der Computer-basierten digitalen Bildanalyse unter Nutzung künstlicher Intelligenz (WP 3, ICube, Strassbourg) sowie der systembiologischen Computer-basierten Modellanalyse (WP 2, TU Dresden).

Teilprojekt WP 5 überträgt die Erkenntnisse der mathematischen Modellierung und der wissensbasierten Bildanalyse in anwendungsnahe Werkzeuge, die in der klinischen Routine zum Nutzen der Patienten eingesetzt werden können. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Erkennung echter Tumorrezidive und der zeitgerechten Entscheidung zum Einsatz einer Zweitlinientherapie im Rezidivfall.

» Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: ; Feuerhake, Friedrich (Prof. Dr.) Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover; Krauss, Joachim (Prof. Dr.) Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A monocenter randomized double-blind placebo-controlled study to investigate neuropsychiatric manifestations of HCV- infection during and after tratment with OBV/PTV/r and DSV

» Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Förderung: AbbVie Deutschland GmbH und Co KG

A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intrathecally Administered RO7234295 in Patients with Huntington´s Disease

» Projektleitung: Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.)

Assessment of metabolic and microstructural correlates in aging human brain and in patients by using an innovative whole brain 1H magnetic resonance spectroscopic technique in combination with quantitative magnetic resonance imaging

» Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, Andrew A. (Prof.), University of Miami, Miami; Klietz, Martin (Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Weißenborn, Karin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Kahl, Kai (Prof. Dr.) Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

MR-Forschung

» Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.)

MRT Auswertung Phase 2 PSP -Studie

» Projektleitung: Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.); Förderung: IXICO - Digital technologies serving neuroscience

Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-finding Phase 2 study to evaluate efficacy and safety of BAY 2433334 in patients following an acute noncardioembolic ischemic stroke

» Projektleitung: Bronzlik, Paul (Dr.)

Pathophysiology of neurogenic orthostatic hypotension in patients with Multiple System Atrophy - a functional MRI Study

» Projektleitung: Beißner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tank, Jens (Prof.), Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (Köln), Köln, Deutschland; Jordan, Jens (Prof.), Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (Köln), Köln, Deutschland; Höglinger, Günter (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Parkinson Gesellschaft (DPG e. V.)

Altersbestimmung des kindlichen Gehirns anhand von T2-gewichteten Aufnahmen mittels künstlicher Intelligenz

» Projektleitung: Bültmann, Eva (PD Dr.); Kooperationspartner: Hickey, Natalie Sandy, Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH, Medizinische Hochschule Hannover; Wolff, Dominik, Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH, Medizinische Hochschule Hannover

Etablierung internationaler Empfehlungen für die Verwendung der MRT bei der Multiplen Sklerose

» Projektleitung: Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: de Stefano, Nicola (Prof.), Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena, Italien; Kappos, Ludwig (Prof.), Department of Neurology and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience, University Hospital and University of Basel, Basel, Schweiz; Oh, Jiwon (Dr.), Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Vereinigte Staaten von Amerika; Enzinger, Christian (Prof.), Department of Neurology, Medical University of Graz, Graz, Austria, Graz, Österreich; Fazekas, Franz (Prof.), Department of Neurology, Medical University of Graz, Graz, Austria, Graz, Österreich; Frederiksen, Jette (Prof.), Department of Neurology, Rigshospitalet, Glostrup - University Hospital of Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark; Gasperini, Claudio (Prof.), Department of Neurology, San Camillo-Forlanini Hospital, Rom, Italien; Mankad, Kshitij (Dr.), Department of Neuroradiology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, Grossbritannien und Nordirland; Hacohen, Yael (Dr.), Department of Paediatric Neurology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, Grossbritannien und Nordirland; Vrenken, Hugo (Dr.), Department of Radiology & Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, Amsterdam, Niederlande; Barkhof, Frederik (Prof.), Department of Radiology & Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, Amsterdam, Niederlande; Li, David K.B. (Prof.), Department of Radiology, University of British Columbia, Vancouver, Kanada; Newsome, Scott D. (Dr.), Division of Neurology, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Kanada; Traboulsee, Anthony (Dr.), Division of Neurology, University of British Columbia, Vancouver, Kanada; Yousry, Tarek (Prof.), Lysholm Department of Neuroradiology, UCLH National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Neuroradiological Academic Unit, UCL Institute of Neurology, London, Grossbritannien und Nordirland; Montalban, Xavier (Prof.), Multiple Sclerosis Centre of Catalonia (Cemcat), Department of Neurology/ Neuroimmunology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spanien; Tintoré, Mar (Dr.), Multiple Sclerosis Centre of Catalonia

(Cemcat), Department of Neurology/Neuroimmunology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spanien; Sastre-Garriga, Jaume (Dr.), Multiple Sclerosis Centre of Catalonia (Cemcat), Department of Neurology/ Neuroimmunology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spanien; Reich, Daniel S. (Dr.), National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Vereinigte Staaten von Amerika; Rocca, Maria A. (Prof.), Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Vita-Salute San Raffaele University, Mailand, Italien; Filippi, Massimo (Prof.), Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Vita-Salute San Raffaele University, Mailand, Italien; Palace, Jacqueline (Prof.), Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford, Grossbritannien und Nordirland; Banwell, Brenda (Prof.), Perelman School of Medicine - University of Pennsylvania, Philadelphia, Vereinigte Staaten von Amerika; Rovira, Àlex (Prof.), Section of Neuroradiology, Department of Radiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spanien; Ciccarelli, Olga (Prof.), University College London Queen Square Institute of Neurology, London, Grossbritannien und Nordirland

Infarktfrühzeichen – Vergleich CT und MRT (FLAIR)

» Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Ernst, Johanna (Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Tran, Anh Thu (Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Weißenborn, Karin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

Konventionelle und quantitative MRT zum Therapiemonitoring der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML)

» Projektleitung: Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Metz, Imke (Prof.), Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; Yousry, Tarek (Prof.), Lysholm Department of Neuroradiology, UCLH National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Neuroradiological Academic Unit, UCL Institute of Neurology, London, Grossbritannien und Nordirland; Cortese, Irene (Dr.), National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Vereinigte Staaten von Amerika; Reich, Daniel S. (Dr.), National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Vereinigte Staaten von Amerika; Hopfner, Franziska Johanna Marion (PD Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Höglinger, Günter (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Möhn, Nora (Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Stangel, Martin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

Konventionelle und quantitative MRT zur Diagnosestellung und Monitorung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose

» Projektleitung: Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bajor, Anna (Dr.) Klinik für Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover; Kopp, Bruno (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Möhn, Nora (Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schwenkenbecher, Philipp (PD Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Stangel, Martin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Sühs, Kurt-Wolfram (PD Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Neyazi, Alexandra Nina (Dr.) Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover

Korrelation zwischen GJB2 Genmutationen und Bogengangsdehiszenzen

» Projektleitung: Bültmann, Eva (PD Dr.); Kooperationspartner: Lesinski-Schiedat, Anke (Prof. Dr.) Deutsches HörZentrum Hannover (DHZ), Medizinische Hochschule Hannover

Manuelle Segmentierung des kindlichen Zerebellum versus automatische Segmentierung mittels Machine Learning

» Projektleitung: Bültmann, Eva (PD Dr.); Kooperationspartner: Winther, Hinrich Boy Martin (Dr.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover

MRT bei Cochleaimplantatträgern: Korrelation zwischen Receiverposition und Artefaktlokalisation und –ausdehnung

» Projektleitung: Bültmann, Eva (PD Dr.); Kooperationspartner: Lesinski-Schiedat, Anke (Prof. Dr.) Deutsches HörZentrum Hannover (DHZ), Medizinische Hochschule Hannover

MRT-Musteranalyse primärer zerebraler Lymphome bei immunkompetenten und immuninkompetenten Patienten

» Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Feuerhake, Friedrich (Prof. Dr.) Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover

MR-tomographische Faserbahndarstellung zur Evaluation der Hörbahnreifung und –entwicklung

» Projektleitung: Bültmann, Eva (PD Dr.); Kooperationspartner: Lesinski-Schiedat, Anke (Prof. Dr.) Deutsches HörZentrum Hannover (DHZ), Medizinische Hochschule Hannover; Meier, Martin (Dr.) Zentrales Tierlabor, Medizinische Hochschule Hannover; Yiannakou, Christina, Zentrales Tierlabor, Medizinische Hochschule Hannover

MRT-Untersuchungen des Hydrops bei Patienten mit Hörstörungen – Vergleich radiologischer Parameter mit klinischer Symptomatik, EcochG und Glyceroltest.

» Projektleitung: Giesemann, Anja (PD Dr.); Kooperationspartner: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.) Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover; Warnecke, Athanasia (Prof. Dr.) Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover; Willenborg, Kerstin (Dr.) Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover

Regeneration von Neuronen – eine in vivo Analyse mittels Hochfeld-MRT (7Tesla)

» Projektleitung: Bültmann, Eva (PD Dr.); Kooperationspartner: Meier, Martin (Dr.) Zentrales Tierlabor, Medizinische Hochschule Hannover

Sehnerven- und Netzhauteigenschaften im Rahmen eines Liquorunterdrucksyndroms prä- und postinterventionell

» Projektleitung: Donnerstag, Frank Georg Friedrich (Dr.); Kooperationspartner: Pielen, Amelie (PD Dr.) Klinik für Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

Burggraaff J, Liu Y, Prieto JC, Simoes J, de Sitter A, Ruggieri S, Brouwer I, Lissenberg-Witte BI, Rocca MA, Valsasina P, Ropele S, Gasperini C, Gallo A, Pareto D, Sastre-Garriga J, Enzinger C, Filippi M, De Stefano N, Ciccarelli O, Hulst HE, Wattjes MP, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Vrenken H, Guttmann CRG, MAGNIMS Study Group. Manual and automated tissue segmentation confirm the impact of thalamus atrophy on cognition in multiple sclerosis: A multicenter study. Neuroimage Clin. 2020;29:102549

Butryn M, Neumann J, Rolfes L, Bartels C, Wattjes MP, Mahmoudi N, Seeliger T, Konen FF, Thiele T, Witte T, Meuth SG, Skripuletz T, Pawlitzki M. Clinical, Radiological, and Laboratory Features of Spinal Cord Involvement in Primary Sjogren's Syndrome. J.Clin.Med. 2020;9(5):

Dekker I, Schoonheim MM, Venkatraghavan V, Eijlers AJC, Brouwer I, Bron EE, Klein S, Wattjes MP, Wink AM, Geurts JJG, Uitdehaag BMJ, Oxtoby NP, Alexander DC, Vrenken H, Killestein J, Barkhof F, Wottschel V. The sequence of structural, functional and cognitive changes in multiple sclerosis. Neuroimage Clin. 2020;29:102550

Donnerstag F, Götz F, Dadak M, Raab P, Iglesias EC, Werlein C, Lanfermann H, Jonigk D. Interventional stroke treatment - Is it also safe for arteries? Looking at thrombectomy wall damage through clot histology. Interv.Neuroradiol. 2020;

Dragon AC, Zimmermann K, Nerreter T, Sandfort D, Lahrberg J, Klöss S, Kloth C, Mangare C, Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Uchanska-Ziegler B, Abken H, Schambach A, Hudecek M, Eiz-Vesper B. CAR-T cells and TRUCKs that recognize an EBNA-3C-derived epitope presented on HLA-B*35 control Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferation. J.Immunother.Cancer. 2020;8(2):e000736

Ellingsen DM, Beissner F, Moher Alsady T, Lazaridou A, Paschali M, Berry M, Isaro L, Grahl A, Lee J, Wasan AD, Edwards RR, Napadow V. A picture is worth a 1000 words: linking fibromyalgia pain widespreadness from digital pain drawings with pain catastrophizing and brain cross-network connectivity. Pain 2020;

Fujimori J, Uryu K, Fujihara K, Wattjes MP, Suzuki C, Nakashima I. Measurements of the corpus callosum index and fractional anisotropy of the corpus callosum and their cutoff values are useful to assess global brain volume loss in multiple sclerosis. Mult Scler.Relat.Disord. 2020;45:102388

Fu T, Klietz M, Nösel P, Wegner F, Schrader C, Höglinger GU, Dadak M, Mahmoudi N, Lanfermann H, Ding XQ. Brain Morphological Alterations Are Detected in Early-Stage Parkinson's Disease with MRI Morphometry. J.Neuroimaging 2020;30(6):786-792

Kahl KG, Atalay S, Maudsley AA, Sheriff S, Cummings A, Frieling H, Schmitz B, Lanfermann H, Ding XQ. Altered neurometabolism in major depressive disorder: A whole brain (1) H-magnetic resonance spectroscopic imaging study at 3T. Prog.Neuropsychopharmacol. Biol.Psychiatry 2020;101:109916

Kuderer S, Helmert E, Szöke H, Joos S, Kohl M, Svaldi J, Beissner F, Andrasik F, Vagedes J. Increasing Warmth in Adolescents with Anorexia Nervosa: A Randomized Controlled Crossover Trial Examining the Efficacy of Mustard and Ginger Footbaths. Evid Based.Complement. Alternat Med. 2020;2020:2416582

Manuel J, Färber N, Gerlach DA, Heusser K, Jordan J, Tank J, Beissner F. Deciphering the neural signature of human cardiovascular regulation. Elife 2020;9:

Maschke SK, Werncke T, Becker LS, Dewald CLA, Meine TC, Olsson KM, Fuge J, Hoeper MM, Wacker FK, Meyer BC, Hinrichs JB. The Value of C-Arm Computed Tomography in Addition to Conventional Digital Subtraction Angiography in the Diagnostic Work-up of Patients with Suspected Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update of 300 Patients. Acad.Radiol. 2020;

Möhn N, Mahjoub S, Gutzmer R, Satzger I, Beutel G, Ivanyi P, Golpon H, Wattjes MP, Stangel M, Skripuletz T. Diagnosis and Differential Diagnosis of Neurological Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J.Oncol. 2020;2020:

Osmanovic A, Widjaja M, Förster A, Weder J, Wattjes MP, Lange I, Sarikidi A, Auber B, Raab P, Christians A, Preller M, Petri S, Weber RG. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. J.Neurol. 2020;267(9):2732-2743

Oudega ML, Siddiqui A, Wattjes MP, Barkhof F, Kate MT, Muller M, Bouckaert F, Vandenbulcke M, De Winter FL, Sienaert P, Stek ML, Comijs HC, Korten NCM, Emsell L, Eikelenboom P, Rhebergen D, van Exel E, Dols A. Are Apathy and Depressive Symptoms Related to Vascular White Matter Hyperintensities in Severe Late Life Depression?. J.Geriatr.Psychiatry Neurol. 2021;34(1):21-28

Pflugrad H, Nösel P, Ding X, Schmitz B, Lanfermann H, Barg-Hock H, Klempnauer J, Schiffer M, Weissenborn K. Brain function and metabolism in patients with long-term tacrolimus therapy after kidney transplantation in comparison to patients after liver transplantation. PLoS One 2020;15(3):e0229759

Rossberg W, Goetz F, Timm ME, Lenarz T, Helmstaedter V. Intratympanic application of triamcinolone in sudden hearing loss-radiologic anatomy in cone beam CT and its' correlation to clinical outcome. Eur.Arch. Otorhinolaryngol. 2020;277(7):1931-1937

Rossberg W, Timm M, Matin F, Zanoni A, Krüger C, Giourgas A, Bültmann E, Lenarz T, Kral A, Lesinski-Schiedat A. First results of electrode reimplantation and its hypothetical dependence from artificial brain maturation. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 2020;

Styczen H, Maus V, Tsogkas I, Meila D, Bester M, Buhk JH, Psychogios MN. Initial Experience with Transradial Access for Cerebrovascular Procedures: Is It Feasible and Safe?. World Neurosurg. 2020;136:e593-e600

Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, van Rossum J, Jutten R, Koene T, van der Flier WM, Wattjes MP, Scheltens P, Ossenkoppele R, Barkhof F, Pijnenburg Y. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. Brain 2020;143(9):2831-2843

van Faals NL, Dekker I, Balk LJ, Moraal B, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Killestein J, Wattjes MP. Clinico-radiological dissociation of disease activity in MS patients: frequency and clinical relevance. J.Neurol. 2020;267(11):3287-3291

van Kempen ZLE, Hoogervorst ELJ, Wattjes MP, Kalkers NF, Mostert JP, Lissenberg-Witte BI, de Vries A, Ten Brinke A, van Oosten BW, Barkhof F, Teunissen CE, Uitdehaag BMJ, Rispens T, Killestein J. Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS: A prospective multicenter trial. Neurology 2020;95(6):e745-e754

Wagner S, Lanfermann H, Wohlgemuth WA, Gufler H. Effects of effective stereotactic radiosurgery for brain metastases on the adjacent brain parenchyma. Br.J.Cancer 2020;123(1):54-60

Weber MA, Nagel AM, Kan HE, Wattjes MP. Quantitative Imaging in Muscle Diseases with Focus on Non-proton MRI and Other Advanced MRI Techniques. Semin. Musculoskelet.Radiol. 2020;24(4):402-412

Wijburg MT, Warnke C, Killestein J, Wattjes MP. Application of "Mentzer's PML case definition" to natalizumab-treated patients in the setting of strict MRI-based pharmacovigilance. J.Neurol. 2020;267(9):2599-2602

Wittfoth D, Pfeiffer A, Bohne M, Lanfermann H, Wittfoth M. Emotion regulation through bifocal processing of fear inducing and disgust inducing stimuli. BMC Neurosci. 2020;21(1):47

Übersichtsarbeiten

Beissner F. Therapeutic Sensations: A New Unifying Concept. Evid Based. Complement.Alternat Med. 2020;

Rovira A, Wattjes MP. Gadolinium should always be used to assess disease activity in MS - No. Mult.Scler. 2020;26(7):767-769

Saver JL, Chapot R, Agid R, Hassan A, Jadhav AP, Liebeskind DS, Lobotesis K, Meila D, Meyer L, Raphaeli G, Gupta R, Distal Thrombectomy Summit Group*dagger. Thrombectomy for Distal, Medium Vessel Occlusions: A Consensus Statement on Present Knowledge and Promising Directions. Stroke 2020;51(9):2872-2884

Promotionen

Abu-Fares O (Dr. med.): Vergleich der Time of flight MR-Angiographie mit konventioneller versus compressed sensing (sparse) Technik zur Detektion intrakranieller steno-okklusiver Veränderungen: qualitative und quantitative Beurteilung des Circulus arteriosus Willisii bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall bzw. eine Vaskulitis : eine prospektive Studie.

Dombert AP (Dr. med.): Auswirkungen der durch quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM) gemessenen magnetischen Suszeptibilität auf die Diffusions-Kurtosis-Bildgebung (DKI) und Wiederholbarkeit der Messmethoden.

Fu T (Dr. rer. biol. hum.): Clinically applicable quantitative magnetic resonance morphologic measurements of grey matter changes in ageing adults and in patients with neurodegenerative diseases.

Gerlach D (Dr. rer. nat.): Arterial baroreflex assessed with pharmacological testing during functional MRI of the human brainstem.

Göhner FD (Dr. med.): Infratentorielle Hirnentwicklung: T2-Relaxationszeiten bei 3 Tesla.

Hirt LA (Dr. med.): Auswirkungen qualitativer Aspekte von Körperbewegung auf die Hauttemperatur: eine randomisierte Studie zur Eurythmie Therapie.

Maghsudi H (Dr. med.): Altersabhängige metabolische Veränderungen bis zur 7. Dekade im gesunden alternden Gehirn: eine in vivo Studie mittels Ganzhirn-1H- Magnetresonanzspektroskopie-Bildgebung.

Neubert TA (Dr. med.): Aufnahme und quantitative Auswertung von Zeichnungen körperlicher Symptome und Untersuchungsbefunde mittels Tablet-PC.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr.): Arbeitsgemein-

schaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschland, Delegierter der DGNR; Berufsverband der Deutschen Neuroradiologen (BDNR), Deutschland, Präsident/in; Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie, Deutschland, Vorstandsmitglied; Europa-Ausschuss des Spitzenverbandes der Fachärzte Deutschlands (SPIFA), Deutschland, Delegierter des BDNR; Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Deutschland, Sachverständiger

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Prof. Dr. Frank Wacker

Tel.: 0511-532 3421 • E-Mail: Wacker.Frank@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/radiologie.html

Keywords: Bildgebung in der Radiologie, Schnittbildgebung, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, funktionelle Bildgebung, experimentelle Bildgebung, Bildgebung von Klein- und Großtieren, interventionelle Radiologie, Bildgestützte Therapie

Forschungsprofil

Die Bildgebung im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie reicht von der detaillierten Darstellung der Morphologie des gesamten Körpers über die Erfassung der Funktion einzelner Organe bis zur Darstellung von biochemischen Vorgängen in einzelnen Zellen. Die funktionelle Bildgebung erlaubt die lokale Quantifizierung physiologischer und pathologischer Parameter zur Erfassung von biologischen Prozessen. Eine Vielzahl der Forschungsprojekte des Instituts sind integraler Bestandteil der Forschungsverbünde und Netzwerke der MHH sowie in nationalen und internationalen Kooperationen verankert.

Die klinische Forschung im Bereich der Diagnostik mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) hat das Ziel, Bildgebung für unsere Patienten weiter zu verbessern. Schwerpunkt ist u.a. die Entwicklung funktioneller Bildgebungs-Biomarker zum Einsatz in Diagnostik, Therapie- und Verlaufskontrolle.

Im Bereich der Interventionsradiologie beschäftigen wir uns mit der Erprobung und Evaluation bildgestützter Eingriffe. Forschungsschwerpunkte sind die interventionelle Behandlung der pulmonalen Hypertonie und die interventionelle Onkologie. Methodisch arbeiten wir daran, die MRT und die C-arm Cone-Beam CT zur Steuerung von therapeutischen Eingriffen zu verbessern.

Unterstützt wird die klinische Forschung durch experimentelle Untersuchungen mit klinisch noch nicht etablierten Bildgebungstechniken. Das gesamte Modalitätenspektrum des Instituts und die Expertise in Bildgebung und bildgestützter Therapie steht für die experimentelle Bildgebung von Klein- und Großtieren zur Verfügung. Dabei ist die Nachverarbeitung von Bilddaten (Postprocessing), zunehmend auch mit Hilfe künstlicher Intelligenz, wichtiger Bestandteil der Forschung und hat zur Gründung einer Machine Learning Arbeitsgruppe in der Radiologie geführt. Nur so können die großen Datenmengen, die mit modernen bildgebenden Verfahren erzeugt werden, differenziert analysiert werden.

In der Imaging Unit des Clinical Research Center Hannover führen wir klinische Studien und Forschungsprojekte mit Kliniken und Einrichtungen der MHH und auch eigene Studien durch. Das institutsinterne Studienmanagement ist in das nach DIN ISO 9001 zertifizierte Qualitätsmanagement eingebunden.

Die Nachwuchsförderung ist im Institut für Radiologie integraler Bestandteil der Forschungsorganisation. Junge Weiterbildungsassistenten werden am Anfang ihrer Facharztausbildung durch eine kurze Forschungsrotation in klinische oder experimentelle Projekte eingebunden. Sie erhalten so die Möglichkeit, sich von Anfang an als Mitglied in Forschungsteams zu etablieren und mit den methodischen Grundlagen der verschiedenen Forschungsbereiche sowie den institutsinternen Organisationsstrukturen vertraut zu werden. Während der Facharztweiterbildung ist dann die kontinuierliche Forschungstätigkeit durch Freistellungen über den sogenannten „Forschungsspringer" gewährleistet. Mitarbeiter, die sehr stark in die Forschungsprojekte eingebunden sind, können während der Facharztausbildung Forschungsrotationen im Rahmen von Drittmittelförderung beantra-

gen bzw. sich für „Clinician Scientist" Programme bewerben und so auch zeitaufwändige Projekte bearbeiten.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

In vivo Degradationsverhalten bioresorbierbarer Magnesium (Mg) - Schrauben in der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die meisten Osteosynthesematerialien sind metallisch und nicht resorbierbar. Polymer-Implantate kommen aufgrund geringerer Stabilität eher selten zum Einsatz. Magnesium(Mg-)legierungen bieten mechanische Stabilität, sind resorbierbar und daher Gegenstand intensiver Forschung. In den letzten Jahren fanden Mg-Schrauben vor allem in der Fuß- und Sprunggelenkschirurgie sowie bei Operationen im Bereich des Handgelenks [1], [2] Anwendung. Diese Studien haben gezeigt, dass Mg-Schrauben biomechanisch geeignet sind, Frakturen bzw. Osteotomien ausreichend zu stabilisieren und dass die Notwendigkeit der Implantatentfernung entfällt. Ein weiterer wesentlicher Vorteil für postoperative Kontrollen sind die deutlich geringeren Bildartefakte im Vergleich zu Standard Metallimplantaten [3], [4].



Abb. 1: Beispielbild einer MAGNEZIX® 3.2 mm Ø Kompressionsschraube

Methoden und Ergebnisse

17 Patienten, die eine Implantation einer resorbierbaren Mg-Schraube (Abbildung 1) zur Stabilisierung einer medialen Malleolusfraktur oder distalen Tibiaosteotomie erhalten haben, wurden mittels MRT nachuntersucht. Die MRT-Kontrollen fanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt, das Ausmaß der in vivo Degradation wurde anhand des MRT-morphologisch messbaren Schraubenartefakts erfasst.

Die post-operativen Kontrollen zeigten über die Zeit geringere Suszeptibilitätsartefakte (Abbildung 2), das auf eine Schraubenresorption schließen lässt. Daneben wurden Befunde wie Knochenmarködem, Flüssigkeitsansammlungen und Gasformationen (Abbildung 3) erhoben. Diese Befunde waren im Verlauf regredient und korrelierten nicht zwingend mit klinischen und subjektiven Ereignissen.

Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Studie konnte die in vivo Degradation von Mg-Implantaten mittels MRT durch im Zeitverlauf kleiner werdende Suszeptibilitätsartefakte nachgewiesen werden. Die MRT-Morphologie der Resorptionsprozesse wurde erhoben, die genannten Phänomene scheinen charakteristisch für Mg-Implantate zu sein.

Weitere klinische Studien mit größeren Fallzahlen sowie prospektiven Ansätzen mit systematischen zeitlichen Vorgaben für bildgebende Kontrollen sind erforderlich bzw. bereits geplant.

Mittels innovativer bildgebender Techniken wie der spektralen Computertomographie soll das Resorptionsverhalten der Mg-Implantate weiter untersucht werden. Insbesondere sollen durch die Möglichkeit der Registrierung von Energieabsorptionsspektren Rückschlüsse auf die Materialzusammensetzung der Mg-Implantate im Verlauf der Degradation gewonnen werden.

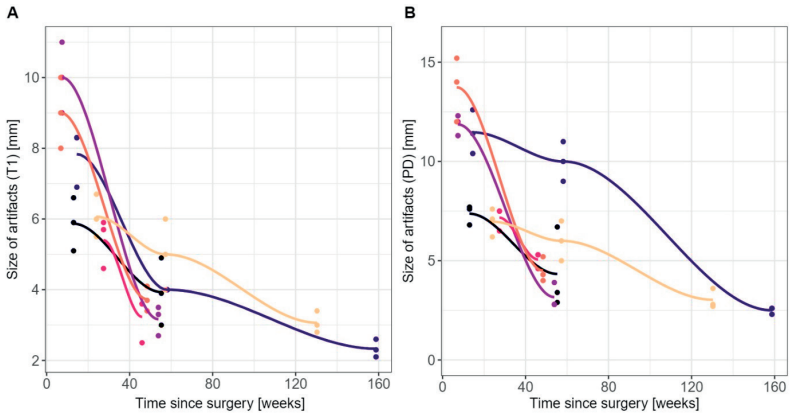


Abb. 2: Gemessene Artefakte von Mg-Schrauben (in mm) zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Protonen-gewichteten Sequenzen.

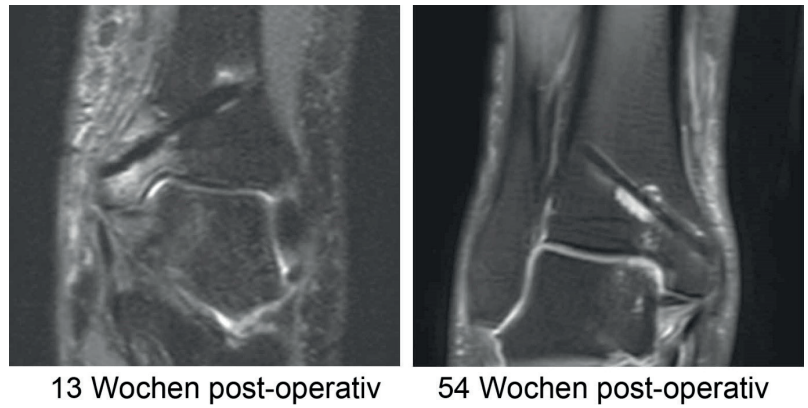


Abb. 3: Exemplarische Darstellung erhobener Zusatzbefunde im Verlauf der Degradation zu zwei verschiedenen Zeitpunkten und bei zwei Patienten.

» Projektleitung: Sonnow, Lena (Dr.)

Quellen

[1] S. Könneker et al., "Comparison of SCAphoid fracture osteosynthesis by MAGnesium-based headless Herbert screws with titanium Herbert screws: Protocol for the randomized controlled SCAMAG clinical trial," BMC Musculoskeletal Disorders, vol. 20, no. 1, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1186/s12891-019-2723-9.

[2] A. Turan, Y. A. Kati, B. Acar, and O. Kose, "Magnesium Bioabsorbable Screw Fixation of Radial Styloid Fractures: Case Report," Journal of Wrist Surgery, vol. 09, no. 02, pp. 150–155, 2020, doi: 10.1055/s-0039-1685489.

[3] C. Modrejewski et al., "Degradationsverhalten bioresorbierbarer Magnesium-Implantate bei distalen Metatarsale-1-Osteotomien im MRT," Fuss und Sprunggelenk, vol. 13, no. 3, pp. 156–161, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.fuspru.2015.06.002.

[4] L. Sonnow, S. Könneker, P. M. Vogt, F. Wacker, and C. von Falck, "Biodegradable magnesium Herbert screw - image quality and artifacts with radiography, CT and MRI," BMC Medical Imaging, vol. 17, no. 1, 2017, doi: 10.1186/s12880-017-0187-7.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Akute und zweiwöchige Effekte von Spiolto® Respimat® (Tiotropium/ Olodaterol) auf die Herzfunktion, das autonome Nervensystem und die kleinen Atemwege bei überblähten COPD-Patienten
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

Auswertung des prozeduralen Workflows und des primären Effektes auf den Tumor bei Anwendung des CHEMOSAT-Kathetersystems.
» Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr.)

Biomi Studie 352.2069
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

CHANGE-MRI (CTEPH DIAGNOSIS Europe - MRI), eine prospektive, multizentrische, vergleichende Phase-II-diagnostische Untersuchung
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr.)

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

Entwicklung und etablierung innovativer Techniken der Nierenbildgebung
» Projektleitung: Derlin, Katja (Prof. Dr.)

Evaluierung neuartiger Methoden der funktionale und anatomische Bildgebung der Lunge mittels MRT
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

Externally Sponsored Collaborative Clinical Research: Hanse-Projekt
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

Forschung und Entwicklungsarbeiten im Bereich Angiographie
» Projektleitung: Meyer, Bernhard (Prof. Dr.)

Forschungscampus STIMULATE 2. Förderphase - Teilvorhaben iMRI Solutions
» Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr.)

Funktionelle Lungen-MRT für nicht-invasives Monitoring des regionalen Effektes von inhaliertem hypertonischen Kochsatz bei Patie
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

FUNLUM: Functional Lung MRI for early treatment response assessment and outcome prediction for patients with severe eosinophilic asthma on anti IL 5 antibody therapy
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

Machine Learning Interfaces/ In vivo Degradationsverhalten bioresorbierbarer Magnesium (Mg) - Schrauben in der Magnetresonanztomographie (MRT)
» Projektleitung: Sonnow, Lena (Dr.)

Molekulare Bildgebung und Modulation von Fibrose und Entzündungen bei kardialer Drucküberlastung / Entlastung
» Projektleitung: Derlin, Katja (Prof. Dr.)

Multiparametrische funktionelle MRT zur Beurteilung von Pathologien der Transplantatniere + Herz Mapping
» Projektleitung: Derlin, Katja (Prof. Dr.)

RACOON
» Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr.)

Risiko-adaptierte Prostatakrazinom (PCA)-Früherkennung durch eine 'Basis'-PSA-Bestimmung bei jungen Männern (Prostatakrebs-Früherkennungs-Interventions-Studie - PROBASE
» Projektleitung: Derlin, Katja (Prof. Dr.)

Verbundprojekt: Strukturierte Therapieplanung mit KI-Entscheidungsunterstützung für Leberinterventionen (STRIKE) - Teilvorhaben: Datenbasis, Evaluation der Segmentierungsqualität mit Input für Optimierung und klinische Evaluation.
» Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr.)

VIPS - MRI
» Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.)

Weiterentwicklung der hepatischen Mikrowellenablation - Verbesserung der Behandlungseffizienz von Lebertumoren durch patientenspezifische Planung.
» Projektleitung: Ringe, Kristina Imeen (Prof. Dr.)

YOUNG ACADEMY- PRACTIS
» Projektleitung: Hensen, Bennet (Dr.)

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)
» Projektleitung: Kaireit, Till Frederik (Dr.)

Originalpublikationen

Alikhani B, Renne J, Maschke S, Hinrichs JB, Wacker FK, Werncke T. Einfluss der Patientenausrichtung auf die Bildqualität in der C-Bogen-Computertomografie - Evaluation mithilfe eines ACR-Phantoms. Röfo 2021;193(4):417-426

Becker LS, Maschke SK, Dewald CLA, Meine TC, Winther HBM, Kirstein MM, Kloeckner R, Meyer BC, Wacker F, Hinrichs JB. Two-dimensional parametric parenchymal blood flow in transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: perfusion change quantification and tumour response prediction at 3 months post-intervention. Clin.Radiol. 2021;76(2):160.e27-160.e33

Becker LS, Stahl K, Meine TC, von Falck C, Meyer BC, Dewald CLA, Rittgerodt N, Busch M, David S, Wacker F, Hinrichs JB. Non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI): evaluation of 2D-perfusion angiography (2D-PA) for early treatment response assessment. Abdom Radiol.(NY) 2020;45(10):3342-3351

Couch MJ, Munidasa S, Rayment JH, Voskrebenzev A, Seethamraju RT, Vogel-Claussen J, Ratjen F, Santyr G. Comparison of Functional Free-Breathing Pulmonary (1)H and Hyperpolarized (129)Xe Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Cystic Fibrosis. Acad.Radiol. 2020;

Czerner CP, Schoenfeld C, Cebotari S, Renne J, Kaireit TF, Winther HB, Pöhler GH, Olsson KM, Hoeper MM, Wacker F, Vogel-Claussen J. Perioperative CTEPH patient monitoring with 2D phase-contrast MRI reflects clinical, cardiac and pulmonary perfusion changes after pulmonary endarterectomy. PLoS One 2020;15(9):e0238171

den Exter PL, Kroft LJM, Gonsalves C, Le Gal G, Schaefer-Prokop CM, Carrier M, Huisman MV,

Klok FA, Meijboom L, Beenen LF, de Roos A, Hartmann I, Dennie C, Revel MP, Haramati L, van Beek E, Screaton N, Ferretti G, Ghaye B, Das M, White C, Pena Fernandez E, Paul N, Vlahos I, Renapurkar RD, Ravenel J, Kanne J, Abbara S, Remy-Jardin M, Geurts B, Frauenfelder T, Sverzellati N, Prosch H, Goo JM, Vogel-Claussen J, MacMahon PJ, Bhalla S, Kahn S, Shivakumar S, Wells P, Rodger M, Castellucci L, Duffett L, Delluc A, Siegal D, Lazo-Langner A, Wu C, Lee A, Garcia D, Zwicker J, Aujesky D, Jimenez D, Righini M, Blondon M, Ay C, Barco S, Kamphuisen PW, Ferreira M, Sanchez O, Moores LK, Tromeur C, Ageno W, Hunt B, Prandoni P, Monreal M, Crowther M, Roy PM, Pabinger I, Donadini MP, Moustafa F, Jara-Palomares L, Pedroc R, Bertoletti L, Verhamme P, Eikenboom H, van der Meer F, Büller HR, van Es N. Establishing diagnostic criteria and treatment of subsegmental pulmonary embolism: A Delphi analysis of experts. Res.Pract.Thromb.Haemost. 2020;4(8):1251-1261

Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang MS, Greite R, Hartung D, Derlin T, Fegbeutel C, Tudorache I, Jüttner B, Wiese B, Lichtinghagen R, Haller H, Haverich A, Wacker F, Warnecke G, Gueler F. Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(49):e22445

Derlin T, Jaeger B, Jonigk D, Apel R, Freise J, Shin HO, Weiberg D, Warnecke G, Ross TL, Wester HJ, Seeliger B, Welte T, Bengel FM, Prasse A. Clinical Molecular Imaging of Pulmonary CXCR4 Expression to Predict Outcome of Pirfenidone Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 2021;159(3):1094-1106

Dettmer S, Schneidewind S, Fischer V, Derlin K, Schneider N, Wacker F, Afshar K. Training zur strukturierten Befundung von Radiographien des Thorax mit OSCE-Prüfung : Ergebnisse einer Machbarkeitsstudie und Follow-up-Befragung. Radiologe 2020;60(9):839-849

Dewald CLA, Becker LS, Maschke SK, Meine TC, Alten TA, Kirstein MM, Vogel A, Wacker FK, Meyer BC, Hinrichs JB. Percutaneous isolated hepatic perfusion (chemosaturation) with melphalan following right hemihepatectomy in patients with cholangiocarcinoma and metastatic uveal melanoma: peri- and post-interventional adverse events and therapy response compared to a matched group without prior liver surgery. Clin.Exp.Metastasis 2020;37(6):683-692

Dewald CLA, Becker LS, Maschke SK, Meine TC, Meyer BC, Wacker FK, Hinrichs JB. 2D-Perfusion Angiography Using Carbon Dioxide (CO2): A Feasible Tool to Monitor Immediate Treatment Response to Endovascular Therapy of Peripheral Arterial Disease?. Cardiovasc.Intervent.Radiol. 2021;44(4):635-641

Elsharkawy M, Vestring T, Raatschen HJ. A ten-year, single-center experience: Concordance between breast core needle biopsy/vacuum-assisted biopsy and postoperative histopathology in B3 and B5a cases. PLoS One 2020;15(5):e0233574

Fehrmann ML, Schegerer A, Werncke T, Schlattl H. Comparison of Experimental and Numerical Methods of Patient Dose Estimations in Ct using Anthropomorphic Models. Radiat.Prot.Dosimetry 2020;190(1):71-83

Feldhaus FW, Böning G, Kahn J, Fehrenbach U, Maurer M, Renz D, Streitparth F. Improvement of image quality and diagnostic confidence using Smart MAR - a projection-based CT protocol in patients with orthopedic metallic implants in hip, spine, and shoulder. Acta Radiol. 2020;61(10):1421-1430

Fuhrmann C, Struck JP, Ivanyi P, Kramer MW, Hupe MC, Hensen B, Fürschke A, Peters I, Merseburger AS, Kuczyk MA, von Klot CJ. Checkpoint Inhibition for Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy-Real-World Clinical Impressions and Comparative Review of the Literature. Front.Oncol. 2020;10:808

Glandorf J, Klimes F, Voskrebenzev A, Gutberlet M, Behrendt L, Crisosto C, Wacker F, Ciet P, Wild JM, Vogel-Claussen J. Comparison of phase-resolved functional lung (PREFUL) MRI derived perfusion and ventilation parameters at 1.5T and 3T in healthy volunteers. PLoS One 2020;15(12):

Greite R, Derlin K, Hensen B, Thorenz A, Rong S, Chen R, Hellms S, Jang MS, Bräsen JH, Meier M, Willenberg I, Immenschuh S, Haller H, Luft FC, Panigrahy D, Hwang SH, Hammock BD, Schebb NH, Gueler F. Early antihypertensive treatment and ischemia-induced acute kidney injury. Am.J.Physiol.Renal Physiol. 2020;319(4):F563-F570

Hahn F, Müller L, Mähringer-Kunz A, Schotten S, Düber C, Hinrichs JB, Maschke SK, Galle PR, Bartsch F, Lang H, Weinmann A, Kloeckner R. Risk prediction in intrahepatic cholangiocarcinoma: Direct comparison of the MEGNA score and

the 8th edition of the UICC/AJCC Cancer staging system. PLoS One 2020;15(2):e0228501

Jamali L, Alikhani B, Getzin T, Ringe KI, Wacker FK, Raatschen HJ. Arterial attenuation in individualized computed tomography pulmonary angiography injection protocol adjusted based on the patient's body mass index. J.Res.Med.Sci. 2020;25:94

Kaireit TF, Kern A, Voskrebenzev A, Pöhler GH, Klimes F, Behrendt L, Gutberlet M, Moher-Alsady T, Dittrich AM, Wacker F, Hohlfeld J, Vogel-Claussen J. Flow Volume Loop and Regional Ventilation Assessment Using Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL) MRI: Comparison With (129) Xenon Ventilation MRI and Lung Function Testing. J.Magn.Reson.Imaging 2021;53(4):1092-1105

Kern AL, Gutberlet M, Moher Alsady T, Welte T, Wacker F, Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J. Investigating short-time diffusion of hyperpolarized (129) Xe in lung air spaces and tissue: A feasibility study in chronic obstructive pulmonary disease patients. Magn.Reson.Med. 2020;84(4):2133-2146

Kirstein MM, Scheiner B, Marwede T, Wolf C, Voigtländer T, Semmler G, Wacker F, Manns MP, Hinrichs JB, Pinter M, Vogel A. Sequential systemic treatment in patients with hepatocellular carcinoma. Aliment.Pharmacol.Ther. 2020;52(1):205-212

Klimes F, Voskrebenzev A, Gutberlet M, Kern AL, Behrendt L, Grimm R, Suhling H, Crisosto CG, Kaireit TF, Pöhler GH, Glandorf J, Wacker F, Vogel-Claussen J. 3D phase-resolved functional lung ventilation MR imaging in healthy volunteers and patients with chronic pulmonary disease. Magn.Reson.Med. 2021;85(2):912-925

Klungsoyr JA, Vagstad T, Ferle M, Drogset JO, Hoff SR, Dalen AF, Hurschler C, von Falck C, Klungsoyr P. The novel arthroscopic subscapular quadriceps tendon-bone sling procedure provides increased stability in shoulder cadavers with severe glenoid bone loss. Knee Surg. Sports Traumatol.Arthrosc. 2021;29(1):170-180

Kovacs A, Bücker A, Grimm MO, Habermann CR, Katoh M, Massmann A, Mahnken AH, Meyer BC, Moche M, Reimer P, Teichgräber U, Wacker FK, DeGIR Science Steering Group and the DeGIR Board. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Interventionsradiologie (DeGIR) zur Prostataarterienembolisation. Röfo 2020;192(9):835-846

Krüger THC, Schippert C, Meyer B. The Pharmacotherapy of Persistent Genital Arousal Disorder. Curr Sex Health Rep 2020;12(1):34-39

Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenzev A, Alsady TM, Hoeper MM, Gall H, Roller F, Harth S, Steiner D, Krombach G, Ghofrani HA, Rengier F, Heussel CP, Grünig E, Beitzke D, Hacker M, Lang IM, Behr J, Bartenstein P, Dinkel J, Schmidt KH, Kreitner KF, Frauenfelder T, Ulrich S, Hamer OW, Pfeifer M, Johns CS, Kiely DG, Swift AJ, Wild J, Vogel-Claussen J. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a Screening Test for Patients With Suspected CTEPH: CHANGE-MRI Study Design and Rationale. Front.Cardiovasc.Med. 2020;7:51

Lecheler L, Paulke F, Sonnow L, Limper U, Schwarz D, Jansen S, Klussmann JP, Tank J, Jordan J. Gravity and Mastoid Effusion. Am.J.Med. 2021;134(3):e181-e183

Mähringer-Kunz A, Wagner F, Hahn F, Weinmann A, Brodehl S, Schotten S, Hinrichs JB, Düber C, Galle PR, Pinto Dos Santos D, Kloeckner R. Predicting survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a neural network: A Pilot Study. Liver Int. 2020;40(3):694-703

Maschke SK, Werncke T, Becker LS, Dewald CLA, Meine TC, Olsson KM, Fuge J, Hoeper MM, Wacker FK, Meyer BC, Hinrichs JB. The Value of C-Arm Computed Tomography in Addition to Conventional Digital Subtraction Angiography in the Diagnostic Work-up of Patients with Suspected Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update of 300 Patients. Acad.Radiol. 2020;

Meine TC, Dewald CLA, Becker LS, Mähringer-Kunz A, Massoumy B, Maschke SK, Kirstein MM, Werncke T, Wacker FK, Meyer BC, Hinrichs JB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: portal vein puncture guided by 3D/2D image registration of contrast-enhanced multidetector computed tomography and fluoroscopy. Abdom Radiol.(NY) 2020;45(11):3934-3943

Neubert L, Borchert P, Stark H, Hoefer A, Vogel-Claussen J, Warnecke G, Eubel H, Kuenzler P, Kreipe HH, Hoeper MM, Kuehnel M, Jonigk D. Molecular Profiling of Vascular Remodeling in Chronic Pulmonary Disease. Am.J.Pathol. 2020;190(7):1382-1396

Obert AJ, Gutberlet M, Kern AL, Kaireit TF, Grimm R, Wacker F, Vogel-Claussen J. (1) H-guided reconstruction of (19) F gas MRI in COPD pa-

tients. Magn.Reson.Med. 2020;84(3):1336-1346

Oechtering TH, Panagiotopoulos N, Völker M, Lohwasser S, Ellmann S, Molwitz I, Storz C, Winther H, Eisenblaetter M, Antoch G, Schönberg SO, Barkhausen J, Anton F, Neumann S, Layer G, Doerfler A, Koerber F, Wessling J, Wucherer M, Raspe M. Arbeits- und Weiterbildungsbedingungen in der Facharztweiterbildung Radiologie - Ergebnisse einer bundesweiten Weiterbildungsumfrage durch das Forum Junge Radiologie in der Deutschen Röntgengesellschaft. Röfo 2020;192(5):458-470

Pan L, Valdeig S, Kägebein U, Qing K, Fetics B, Roth A, Nevo E, Hensen B, Weiss CR, Wacker FK. Integration and evaluation of a gradient-based needle navigation system for percutaneous MR-guided interventions. PLoS One 2020;15(7):e0236295

Pfeil A, Nussbaum A, Renz DM, Hoffmann T, Malich A, Franz M, Oelzner P, Wolf G, Böttcher J. Radiographic remission in rheumatoid arthritis quantified by computer-aided joint space analysis (CASJA): a post hoc analysis of the RAPID 1 trial. Arthritis Res.Ther. 2020;22(1):229

Poehler GH, Alikhani B, Klimes F, Hauck EF, Ringe KI, Sonnow L, Wacker F, Raatschen HJ. Impact of active dose management on radiation exposure and image quality in computed tomography: An observational study in 1315 patients. Eur.J.Radiol. 2020;125:108900

Pöhler GH, Klimes F, Behrendt L, Voskrebenzev A, Gonzalez CC, Wacker F, Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J. Repeatability of Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL)-MRI Ventilation and Perfusion Parameters in Healthy Subjects and COPD Patients. J.Magn.Reson.Imaging 2021;53(3):915-927

Pöhler GH, Klimes F, Voskrebenzev A, Behrendt L, Czerner C, Gutberlet M, Cebotari S, Ius F, Fegbeutel C, Schoenfeld C, Kaireit TF, Hauck EF, Olsson KM, Hoeper MM, Wacker F, Vogel-Claussen J. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Perioperative Monitoring Using Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL)-MRI. J.Magn.Reson.Imaging 2020;52(2):610-619

Raatschen HJ. Radiologische Diagnostik bei Lebertumoren. Internist (Berl) 2020;61(2):123-130

Ringe KI, Bergquist A, Lenzen H, Kartalis N, Manns MP, Wacker F, Grigoriadis A. Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). Eur.J.Radiol. 2020;129:109101

Ringe KI, Gut A, Grenacher L, Juchems M, Kukuk G, Wessling J, Schreyer AG. LI-RADS im Jahr 2020 - Nutzt du es schon oder überlegst du noch?. Röfo 2021;193(2):186-193

Ringe KI, Vo Chieu VD, Wacker F, Lenzen H, Manns MP, Hundt C, Schmidt B, Winther HB. Fully automated detection of primary sclerosing cholangitis (PSC)-compatible bile duct changes based on 3D magnetic resonance cholangiopancreatography using machine learning. Eur.Radiol. 2021;31(4):2482-2489

Ringe KI, Schreyer AG. How I do it – CT-Protokolle beim akuten Abdomen. Radiologie up2date 2020;20(3):211-213

Römermann I, Al-Bourini O, Seif Amir Hosseini A, Hinrichs JB, Wacker FK, Lotz J, Ringe KI. Standortübergreifende Standardisierung von Untersuchungsprotokollen - eine Pilotstudie im Rahmen des Comprehensive Cancer Centers Niedersachen. Röfo 2021;193(4):410-416

S Becker L, Dewald C, Maschke SK, Werncke T, Meyer BC, Wacker FK, Hinrichs JB. CO2-based C-arm computed tomography (CACT) of the pelvic arteries: feasibility and diagnostic performance in comparison to CO2-angiography in patients with peripheral arterial disease. Acta Radiol. 2020;

Schilling T, Bauer M, Hartung D, Brandes G, Tudorache I, Cebotari S, Meyer T, Wacker F, Haverich A, Hassel T. Stabilisation of a Segment of Autologous Vascularised Stomach as a Patch for Myocardial Reconstruction with Degradable Magnesium Alloy Scaffolds in a Swine Model. Crystals 2020;10(6):438

Schönfeld L, Hinrichs JB, Marquardt S, Voigtländer T, Dewald C, Koppert W, Manns MP, Wacker F, Vogel A, Kirstein MM. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion is effective in patients with ocular melanoma and cholangiocarcinoma. J.Cancer Res.Clin.Oncol. 2020;146(11):3003-3012

Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, Skripuletz T, Schmidt RE, Witte T, Jablonka A, Ernst D. Lung Involvement in Primary Sjogren's Syndrome-An Under-Diagnosed Entity. Front.Med.(Lausanne) 2020;7:332

Stockhoff L, Schultalbers M, Tergast TL, Hinrichs JB, Gerbel S, Meine TC, Manns MP, Simon N, Cornberg M, Meyer BC, Maasoumy B. Safety and feasibility of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in elderly patients with liver cirrhosis and refractory ascites. PLoS One 2020;15(6):e0235199

Tewes S, Hensen B, Jablonka A, Gawe D, Kastikainen M, Happle C, Carlens J, Berthold LD, Wacker F. Tuberculosis screening during the 2015 European refugee crisis. BMC Public Health 2020;20(1):200

van Bömmel L, Könneker S, Sonnow L, Krezdorn N, Schmiedl A, Vogt PM. Bone Tunnel Orientation in Suspension Arthroplasty of the Thumb Carpometacarpal Joint: An Anatomical Cadaver Study. Hand (N.Y) 2020;

Vo Chieu VD, Wacker F, Rieder C, Pöhler GH, Schumann C, Ballhausen H, Ringe KI. Ablation zone geometry after CT-guided hepatic microwave ablation: evaluation of a semi-automatic software and comparison of two different ablation systems. Int.J.Hyperthermia 2020;37(1):533-541

Vogel-Claussen J, Ley-Zaporozhan J, Agarwal P, Biederer J, Kauczor HU, Ley S, Kühl H, Mueller-Lisse UG, Persigehl T, Schlett CL, Wormanns D, Antoch G, Hamer OW. Empfehlungen der AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft zur klinischen Anwendung der Thoraxbildgebung und strukturierten CT-Befundung bei COVID-19-Pandemie. Röfo 2020;192(7):633-640

Wessling J, Ringe K, Juchems M, Grenacher L, Schreyer AG. Peritoneale und retroperitoneale Anatomie für Radiologen. Radiologie up2date 2020;20(2):179-201

Übersichtsarbeiten

Herth F, Hohlfeld JM, Haas J, de la Hoz A, Jin X, Kreitner KF, Vogelmeier C, Vogel-Claussen J, Watz H. The effect of tiotropium/olodaterol versus fluticasone propionate/salmeterol on left ventricular filling and lung hyperinflation in patients with COPD. BMJ Open Respir.Res. 2020;7(1):

Hinrichs JB, Wacker FK. Lokoregionäre und lokal ablative Therapien von Lebertumoren. Internist (Berl) 2020;61(2):158-163

Hirsch FW, Sorge I, Vogel-Claussen J, Roth C, Gräfe D, Päts A, Voskrebenzev A, Anders RM. The current status and further prospects for lung magnetic resonance imaging in pediatric radiology. Pediatr.Radiol. 2020;50(5):734-749

Kelgeri C, Renz D, McGuirk S, Schmid I, Sharif K, Baumann U. Liver Tumours in Children: The Hepatologist's View. J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr. 2021;72(4):487-493

Mentzel HJ, Renz DM. Abdomenbildgebung bei zystischer Fibrose. Radiologe 2020;60(9):831-838

Pfeil A, Böttcher J, Oelzner P, Hoffmann T, Wolf G, Renz DM. Röntgendiagnostik in der Rheumatologie im Jahr 2020. Arthritis + Rheuma 2020;40(3):153-162

Renz DM, Dohna M, Böttcher J, Kaireit TF, Pfeil A, Streitparth F, Vogel-Claussen J. Magnetresonanztomographie der Lunge bei zystischer Fibrose. Monatsschr Kinderh 2020;168(5):406-415

von Falck C, Hawi N. Frakturdiagnostik: obere Extremitat : Schulter und Schultergurtel. Radiologe 2020;60(6):541-548

Voskrebenzev A, Vogel-Claussen J. Proton MRI of the Lung: How to Tame Scarce Protons and Fast Signal Decay. J.Magn.Reson.Imaging 2021;53(5):1344-1357

Abstracts

2020 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dewald, Cornelia LA (Dr. med.): Chemosaturation mittels perkutaner hepatischer Perfusion (CS-PHP) mit Melphalan: Evaluation der 2D-Perfusions-Angiographie als Methode zur Detektion von Leckagen der venösen Doppel-Ballon-Katheter.

Hasdemir DB (Dr. med.): Evaluation von CT Vaskularisationsmustern für die Prognose des Äœberlebens von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom vor Therapie mit konventioneller transarterieller Chemoembolisation.

Kern AL (Dr. rer. nat.): Functional lung magnetic resonance imaging using hyperpolarized 129Xe.

Kirchner T (Dr. med.): Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach erster transarterieller Chemoembolisation und selektiver interner Radiotherapie bei Patienten mit nicht-resektablem hepatozellulären Karzinom.

Küttner MA (Dr. med.): Kardio-pulmonale MRT-Bildgebung zur Evaluation des Therapie-Ansprechens nach einer einzelnen BPA-Behand-

lungssitzung bei Patienten mit einer CTEPH.

Marquardt KJ (Dr. med.): Evaluation der Lebensqualität im Verlauf nach transarterieller Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms sowie Korrelation mit bildmorphologischen, klinischen und laborchemischen Parametern.

Nordlohne MW (Dr. med.): Evaluation der Lebensqualität nach erster transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom.

Vo Chieu, Van Dai (Dr. med.): T1-Mapping zur Beurteilung von Nierenschäden nach Organtransplantation.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Renz, Diane (Prof. Dr.): AG Pädiatrische Radiologie, Deutschland, Vorstandsmitglied; Junge Kinderradiologie, Deutschland, Mitglied; Kinderkardiologische Leitlinien, Deutschland, Mandatsträgerin; Task Force Kontrastmittel, Deutschland, Mitglied

Ringe, Kristina Imeen (Prof. Dr.): AG Gastrointerstinal- und Abdominaldiagnostik, Deutschland, Vorstandsmitglied

Wacker, Frank (Prof. Dr.): Clinical and Experimental Metastasis, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Comprehensive Cancer Center Nds., Deutschland, Vorstandsmitglied; DeGir, Deutschland, Vorstandsmitglied; Der Radiologe, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Digital Transformation in Medicine, Deutschland, Mitglied; Forschungscampus Stimulate, Deutschland, Mitglied; Forschungskommission der MHH, Deutschland, Mitglied; Fortschritte Röntgenstrahlen, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Gefäßmedizin Scan, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Junge Akademie und Practis, Deutschland, Mitglied; MEMoRIAL - Medical engineering and engineering Materials, Deutschland, Mitglied; Qualitätssicherungsboards für Berufungen, Deutschland, Beirat;

Patente

Gutberlet, Marcel (Dr.); Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr.); Voskrebenzev, Andreas (Dr.): Methode der quantitativen Magnetresonanzen-Lungenbildgebung

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie

Direktor: Prof. Dr. Hans Christiansen

Tel.: 0511-532 2574 • E-Mail: Christiansen.Hans@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/strahlentherapie

Keywords: Tumorkontrolle, Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie, Pädiatrische Radioonkologie, Strahlenreaktionen von Normalgeweben, intraoperative Bestrahlung, individuelle Strahlensensibilität, Radioonkologie, Brustkrebs, Prostatakarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, 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 schließlich 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 ist. In dieser Hinsicht 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.

Die Forschungsschwerpunkte im Einzelnen:

Grundlagen-orientierte Forschung

» Identifizierung genetischer Faktoren für Risiko und Therapieansprechen des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms

» Strahlenreaktionen von Normalgeweben im Rahmen einer Strahlentherapie / individuelle Strahlenempfindlichkeit

» Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Wirkung und Mechanismen niedrig dosierter Strahlenanwendung

» Grundlagenforschung zur Bedeutung von strahleninduzierten DNA-Schäden

Klinisch-orientierte/translationale Forschung

» Klinisch-relevante Aspekte einer genetisch bedingten 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

» Individualisierung der Brustkrebsbestrahlung durch Anwendung der intraoperativen Strahlentherapie (IORT)

» Interdisziplinäre klinische 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 diverse biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Verfahren zur Anwendung.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Identifizierung genetischer Faktoren für Risiko und Therapieansprechen des Mammakarzinoms

Der Brustkrebs (BC) zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen; in Deutschland erkranken jährlich über 46.000 Frauen und ca. 400 Männer. Obwohl ein signifikanter Teil der BC-Inzidenz auf die erbliche Veranlagung der Krankheit zurückgeführt wird und in den letzten Jahren eine Reihe von neuen BC-assoziierter Gene entdeckt wurde, wäre dennoch eine umfassende Analyse aller bis jetzt bekannten BC-Allele in der Lage, nur bei 20-30% der Frauen mit familiärer Häufung eine bestimmte genetische Ursache der Krankheit zu finden. Es finden kontinuierlich laufende Untersuchungen zur Identifizierung neuer BC-prädisponierender Gene statt. Dennoch werden diese durch die genetische Heterogenität der Bevölkerung erheblich beeinträchtigt. Gründerpopulationen (einige slawische Länder) bieten diesbezüglich erhebliche Vorteile: Spielt ein bestimmtes Gen eine Rolle für die Veranlagung einer bestimmten Krankheit, so werden seine pathogenen Allele in der Regel durch einige wiederkehrende Varianten dargestellt. Die Validierung neu identifizierter Genkandidaten kann dann durch schnelle und kostengünstige Fall-Kontroll-Studien einfacher erreicht werden. In einer unserer Studien haben wir eine Analyse von genetisch „angereicherten" slawischen BC-Patienten durchgeführt mit dem Ziel, neue BC-prädisponierende Gene zu identifizieren [1]. In diese Studie haben wir Exom-Sequenzierung und nachfolgend Fall-Kontroll-Studien durchgeführt (Abbildung 1).

Die bioinformatische Analyse von Exom-Sequenzierungsdaten führte zur Auswahl von 79 Kandidatenmutationen, die einer dreistufigen Fall-Kontroll-Analyse unterzogen wurden. Die potentielle Spleißvariante von USP39 (rs112653307) hat eine signifikante Assoziation in drei unabhängigen Kohorten gezeigt (die kombinierte OR 1.72, $p = 0.035$) und war auch stark mit triple negativem Brustkrebs assoziiert ($p = 0{,}0001$) [1]. USP39 codiert eine ubiquitinspezifische Peptidase, die krebsrelevante Tumorsuppressoren reguliert. Unsere Studie legt die Rolle einer seltenen Spleißvariante in der BC-Prädisposition nahe. Des Weiteren arbeiten wir als Gründungsmitglied des internationalen Breast Cancer Association Consortiums (BCAC) mit anderen BCAC Gruppen zusammen um für das Mammakarzinom relevante Gene und ihre Varianten durch großen Assoziationsstudien (GWAS) zu identifizieren, um das Risiko von Brustkrebs insgesamt und Tumorsubtypen abschätzen zu können. In einer aktuellen Studie haben wir insgesamt 32 neue unabhängige Suszeptibilitätsloci identifiziert, die eine hohe Signifikanz aufwiesen [2]. Unsere Ergebnisse helfen, Mechanismen zu klären, die für bestimmte molekulare Subtypen von BC prädisponieren, und neue Analysen für genauere Risikoabschätzungen für BC-Subtypen zu liefern [2].

Im weiteren Verlauf dieses Projekts ist die Ermittlung zusätzlicher Dispositionsloci

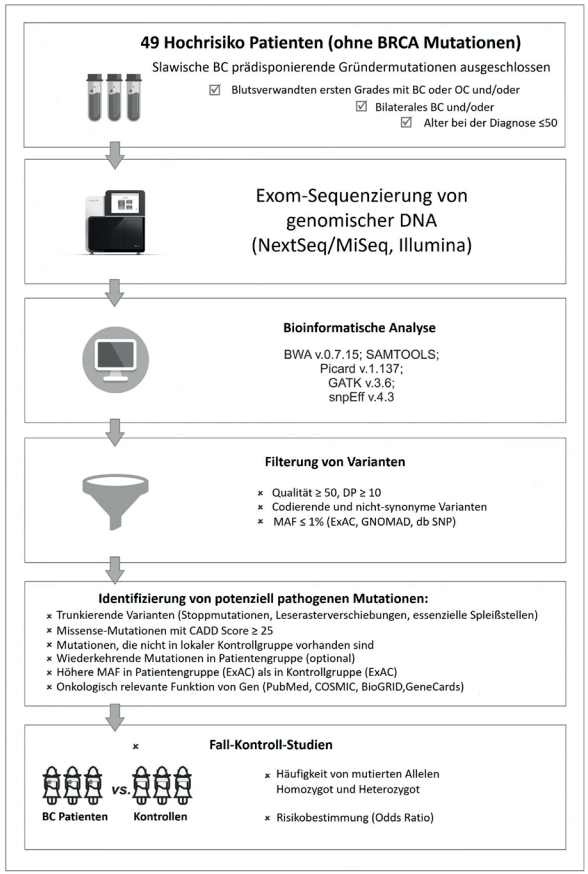


Abb.1: Arbeitsablauf zum Nachweis von BC-prädisponierenden Mutationen mittels Exom-Sequenzierung [1].

und die Charakterisierung von bereits gefundenen Loci geplant, die mittelfristig bei der Früherkennung und Entwicklung neuer prognostischer und therapeutischer Strategien helfen können.

Bild wurde [1] entnommen und modifiziert.

Referenzen:
[1] PMID: 31754952.
[2] PMID: 32424353.

» Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr.); Förderung: DFG für Projekt: „Identifizierung neuer Brustkrebsgene über slawische Gründermutationen"; die interdisziplinäre Forschungsgruppe Gynäkologische Klinik/Strahlentherapie und BCAC wird gefördert durch Cancer Research UK, Europäische Union.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

AERN Abscopal Effect of Radiotherapy and Nivolumab in anti-PD1 Pretreated Relapsed or Refractory HL: An international multicenter phase II trial

» Projektleitung: Bruns, Frank (Dr.); Förderung: Universität zu Köln

Molekulare Grundlagen des Therapieansprechens bei Patienten mit PSMA-Liganden positivem rezidiviertem Prostatakarzinom

» Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr.); Kooperationspartner: ; Derlin, Thorsten (Prof. Dr.) Klinik für Nuklearmedizin, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Förderstiftung MHHplus

Molekulare Prädikatoren für die Strahlentherapie des PSMA-Liganden positiven Prostatakarzinomrezidivs - eine prospektive Beobachtungsstudie

» Projektleitung: Christiansen, Hans (Prof. Dr.); Förderung: Wolfgang Dieckmann Stiftung

Phase-III- Therapieoptimierungsstudie: Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation beim Mammakarzinom: Hypofraktonierung mit simultan-integriertem Boost versus Standard-Fraktionierung (HYPOSIB)

» Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Projekt der Integrativen Onkologie an der Medizinischen Hochschule Hannover

» Projektleitung: Steinmann, Diana (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung

Hypofraktionierte Strahlentherapie

» Projektleitung: Merten, Roland (Dr.)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Tumoren

» Projektleitung: Christiansen, Hans (Prof. Dr.)

Register für Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (RiSK)

» Projektleitung: Steinmann, Diana (Prof. Dr. Dr.)

Strahlentherapeutische Versorgungsforschung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumore

» Projektleitung: Wichmann, Jörn

Strukturelle und funktionelle Genomanalysen zum Verständnis molekularer Grundlagen der Strahlentoxizität

» Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr.)

Originalpublikationen

Bruns F, Knöchelmann AC, Henkensberens C, Christiansen H. Non-Attendance to Post-Radiotherapy Follow-Up in Breast Cancer: Efficacy of Mail and Telephone Reminders. Clinical Oncology and Research 2020;3(8):1-5

Derlin T, Sommerlath Sohns JM, Schmuck S, Henkenberens C, von Klot CAJ, Ross TL, Bengel FM. Influence of short-term dexamethasone on the efficacy of (177) Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate 2020;80(8):619-631

Derlin T, Werner RA, Lafos M, Henkenberens C, von Klot CAJ, Sommerlath Sohns JM, Ross TL, Bengel FM. Neuroendocrine Differentiation and Response to PSMA-Targeted Radioligand Therapy in Advanced Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Retrospective Study. J.Nucl.Med. 2020;61(11):1602-1606

Dirven L, Luerding R, Beier D, Bumes E, Reinert C, Seidel C, Bonsanto MM, Bremer M, Rieken S, Combs SE, Herrlinger U, Seliger C, Kuntze H, Mayer-Steinacker R, Dieing A, Bartels C, Schnell O, Weyerbrock A, Seidel S, Grauer O, Nadji-Ohl M, Paulsen F, Weller M, Wick W, Hau P. Neurocognitive functioning and health-related quality of life in adult medulloblastoma patients: long-term outcomes of the NOA-07 study. J.Neurooncol. 2020;148(1):117-130

Escala-Garcia M, Abraham J, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Ashworth A, Auer PL, Auvinen P, Beckmann MW, Beesley J, Behrens S, Benitez J, Bermisheva M, Blomqvist C, Blot W, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Børresen-Dale AL, Brauch H, Brenner H, Brucker SY, Burwinkel B, Caldas C, Canzian F, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chin SF, Clarke CL, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, Dennis J, Devilee P, Dunn JA, Dunning AM, Dwek M, Earl HM, Eccles DM, Eliassen AH, Ellberg C, Evans DG, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Gago-Dominguez M, Gapstur SM, García-Closas M, García-Sáenz JA, Gaudet MM, George A,

Giles GG, Goldgar DE, González-Neira A, Grip M, Guénel P, Guo Q, Haiman CA, Håkansson N, Hamann U, Harrington PA, Hiller L, Hooning MJ, Hopper JL, Howell A, Huang CS, Huang G, Hunter DJ, Jakubowska A, John EM, Kaaks R, Kapoor PM, Keeman R, Kitahara CM, Koppert LB, Kraft P, Kristensen VN, Lambrechts D, Le Marchand L, Lejbkowicz F, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Maurer T, Mavroudis D, Meindl A, Milne RL, Mulligan AM, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Newman WG, Olshan AF, Olson JE, Olsson H, Orr N, Peterlongo P, Petridis C, Prentice RL, Presneau N, Punie K, Ramachandran D, Rennert G, Romero A, Sachchithananthan M, Saloustros E, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schwentner L, Scott C, Simard J, Sohn C, Southey MC, Swerdlow AJ, Tamimi RM, Tapper WJ, Teixeira MR, Terry MB, Thorne H, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Troester MA, Truong T, Turnbull C, Vachon CM, van der Kolk LE, Wang Q, Winqvist R, Wolk A, Yang XR, Ziogas A, Pharoah PDP, Hall P, Wessels LFA, Chenevix-Trench G, Bader GD, Dörk T, Easton DF, Canisius S, Schmidt MK. A network analysis to identify mediators of germline-driven differences in breast cancer prognosis. Nat.Commun. 2020;11(1):312

Fachal L, Aschard H, Beesley J, Barnes DR, Allen J, Kar S, Pooley KA, Dennis J, Michailidou K, Turman C, Soucy P, Lemacon A, Lush M, Tyrer JP, Ghoussaini M, Moradi Marjaneh M, Jiang X, Agata S, Aittomaki K, Alonso MR, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Arason A, Arndt V, Aronson KJ, Arun BK, Auber B, Auer PL, Azzollini J, Balmana J, Barkardottir RB, Barrowdale D, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bermisheva M, Bialkowska K, Blanco AM, Blomqvist C, Blot W, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Borg A, Bosse K, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Brock IW, Brooks-Wilson A, Bruning T, Burwinkel B, Buys SS, Cai Q, Caldes T, Caligo MA, Camp NJ, Campbell I, Canzian F, Carroll JS, Carter BD, Castelao JE, Chiquette J, Christiansen H, Chung WK, Claes KBM, Clarke CL, GEMO Study Collaborators, EMBRACE Collaborators, Collee JM, Cornelissen S, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Cybulski C, Czene K, Daly MB, de la Hoya M, Devilee P, Diez O, Ding YC, Dite GS, Domchek SM, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Droit A, Dubois S, Dumont M, Duran M, Durcan L, Dwek M, Eccles DM, Engel C, Eriksson M, Evans DG, Fasching PA, Fletcher O, Floris G, Flyger H, Foretova L, Foulkes WD, Friedman E, Fritschi L, Frost D, Gabrielson M, Gago-Dominguez M, Gambino G, Ganz PA, Gapstur SM, Garber J, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Georgoulias V, Giles GG, Glendon G, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Tibiletti MG, Greene MH, Grip M, Gronwald J, Grundy A, Guenel P, Hahnen E, Haiman CA, Hakansson N, Hall P, Hamann U, Harrington PA, Hartikainen JM, Hartman M, He W, Healey CS, Heemskerk-Gerritsen BAM, Heyworth J, Hillemanns P, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Hooning MJ, Hopper JL, Howell A, Huang G, Hulick PJ, Imyanitov EN, KConFab Investigators, HEBON Investigators, ABCTB Investigators, Isaacs C, Iwasaki M, Jager A, Jakimovska M, Jakubowska A, James PA, Janavicius R, Jankowitz RC, John EM, Johnson N, Jones ME, Jukkola-Vuorinen A, Jung A, Kaaks R, Kang D, Kapoor PM, Karlan BY, Keeman R, Kerin MJ, Khusnutdinova E, Kiiski JI, Kirk J, Kitahara CM, Ko YD, Konstantopoulou I, Kosma VM, Koutros S, Kubelka-Sabit K, Kwong A, Kyriacou K, Laitman Y, Lambrechts D, Lee E, Leslie G, Lester J, Lesueur F, Lindblom A, Lo WY, Long J, Lophatananon A, Loud JT, Lubinski J, MacInnis RJ, Maishman T, Makalic E, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Matsuo K, Maurer T, Mavroudis D, Mayes R, McGuffog L, McLean C, Mebirouk N, Meindl A, Miller A, Miller N, Montagna M, Moreno F, Muir K, Mulligan AM, Munoz-Garzon VM, Muranen TA, Narod SA, Nassir R, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Nielsen FC, Nikitina-Zake L, Norman A, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olsson H, Orr N, Osorio A, Pankratz VS, Papp J, Park SK, Park-Simon TW, Parsons MT, Paul J, Pedersen IS, Peissel B, Peshkin B, Peterlongo P, Peto J, Plaseska-Karanfilska D, Prajzendanc K, Prentice R, Presneau N, Prokofyeva D, Pujana MA, Pylkas K, Radice P, Ramus SJ, Rantala J, Rau-Murthy R, Rennert G, Risch HA, Robson M, Romero A, Rossing M, Saloustros E, Sanchez-Herrero E, Sandler DP, Santamarina M, Saunders C, Sawyer EJ, Scheuner MT, Schmidt DF, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schoemaker MJ, Schottker B, Schurmann P, Scott C, Scott RJ, Senter L, Seynaeve CM, Shah M, Sharma P, Shen CY, Shu XO, Singer CF, Slavin TP, Smichkoska S, Southey MC, Spinelli JJ, Spurdle AB, Stone J, Stoppa-Lyonnet D, Sutter C, Swerdlow AJ, Tamimi RM, Tan YY, Tapper WJ, Taylor JA, Teixeira MR, Tengstrom M, Teo SH, Terry MB, Teule A, Thomassen M, Thull DL, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Torres D, Torres-Mejia G, Troester MA, Truong T, Tung N, Tzardi M, Ulmer HU, Vachon CM, van Asperen CJ, van der Kolk LE, van Rensburg EJ, Vega A, Viel A, Vijai J, Vogel MJ, Wang Q, Wappenschmidt B,

Weinberg CR, Weitzel JN, Wendt C, Wildiers H, Winqvist R, Wolk A, Wu AH, Yannoukakos D, Zhang Y, Zheng W, Hunter D, Pharoah PDP, Chang-Claude J, Garcia-Closas M, Schmidt MK, Milne RL, Kristensen VN, French JD, Edwards SL, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, Simard J, Easton DF, Kraft P, Dunning AM. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. Nat.Genet. 2020;52(1):56-73

Feng H, Gusev A, Pasaniuc B, Wu L, Long J, Abu-Full Z, Aittomäki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antoniou AC, Arason A, Arndt V, Aronson KJ, Arun BK, Asseryanis E, Auer PL, Azzollini J, Balmana J, Barkardottir RB, Barnes DR, Barrowdale D, Beckmann MW, Behrens S, Benitez J, Bermisheva M, Bialkowska K, Blanco A, Blomqvist C, Boeckx B, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Borg A, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Broeks A, Brüning T, Burwinkel B, Cai Q, Caldes T, Caligo MA, Campbell I, Canisius S, Campa D, Carter BD, Carter J, Castelao JE, Chang-Claude J, Chanock SJ, Christiansen H, Chung WK, Claes KBM, Clarke CL, GEMO Study Collaborators, EMBRACE Collaborators, GC-HBOC study Collaborators, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Cybulski C, Czene K, Daly MB, de la Hoya M, De Leeneer K, Dennis J, Devilee P, Diez O, Domchek SM, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dunning AM, Dwek M, Eccles DM, Ejlertsen B, Ellberg C, Engel C, Eriksson M, Fasching PA, Fletcher O, Flyger H, Fostira F, Friedman E, Fritschi L, Frost D, Gabrielson M, Ganz PA, Gapstur SM, Garber J, Garcia-Closas M, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Giles GG, Glendon G, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Greene MH, Gronwald J, Guenel P, Haiman CA, Hall P, Hamann U, Hake C, He W, Heyworth J, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Hooning MJ, Hoover RN, Hopper JL, Huang G, Hulick PJ, Humphreys K, Imyanitov EN, ABCTB Investigators, HEBON Investigators, BCFR Investigators, OCGN Investigators, Isaacs C, Jakimovska M, Jakubowska A, James P, Janavicius R, Jankowitz RC, John EM, Johnson N, Joseph V, Jung A, Karlan BY, Khusnutdinova E, Kiiski JI, Konstantopoulou I, Kristensen VN, Laitman Y, Lambrechts D, Lazaro C, Leroux D, Leslie G, Lester J, Lesueur F, Lindor N, Lindström S, Lo WY, Loud JT, Lubinski J, Makalic E, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martens JWM, Martinez ME, Matricardi L, Maurer T, Mavroudis D, McGuffog L, Meindl A, Menon U, Michailidou K, Kapoor PM, Miller A, Montagna M, Moreno F, Moserle L, Mulligan AM, Muranen TA, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nevelsteen I, Nielsen FC, Nikitina-Zake L, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olsson H, Osorio A, Papp J, Park-Simon TW, Parsons MT, Pedersen IS, Peixoto A, Peterlongo P, Peto J, Pharoah PDP, Phillips KA, Plaseska-Karanfilska D, Poppe B, Pradhan N, Prajzendanc K, Presneau N, Punie K, Pylkäs K, Radice P, Rantala J, Rashid MU, Rennert G, Risch HA, Robson M, Romero A, Saloustros E, Sandler DP, Santos C, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmidt DF, Schmutzler RK, Schoemaker MJ, Scott RJ, Sharma P, Shu XO, Simard J, Singer CF, Skytte AB, Soucy P, Southey MC, Spinelli JJ, Spurdle AB, Stone J, Swerdlow AJ, Tapper WJ, Taylor JA, Teixeira MR, Terry MB, Teule A, Thomassen M, Thöne K, Thull DL, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RAEM, Torres D, Truong T, Tung N, Vachon CM, van Asperen CJ, van den Ouweland AMW, van Rensburg EJ, Vega A, Viel A, Vieiro-Balo P, Wang Q, Wappenschmidt B, Weinberg CR, Weitzel JN, Wendt C, Winqvist R, Yang XR, Yannoukakos D, Ziogas A, Milne RL, Easton DF, Chenevix-Trench G, Zheng W, Kraft P, Jiang X. Transcriptome-wide association study of breast cancer risk by estrogen-receptor status. Genet.Epidemiol. 2020;44(5):442-468

Hacker KS, Jansson K, Pichler J, Salman J, Avsar M, Siemeni T, Knöfel AK, Hoffler K, Gottlieb J, Frühauf J, Werner M, Poyanmehr R, Jonigk D, Balzer MS, Hewicker-Trautwein M, Haverich A, Sommer W, Warnecke G. Delayed non-myeloablative irradiation to induce long-term allograft acceptance in a large animal lung transplantation model. Transpl.Immunol. 2020;

Hassan M, Stein J, Christiansen H. Secondary Malignancy after Treatment of Prostate Cancer. Radical Prostatectomy versus External Radiotherapy: A Retrospective Cohort Study. Clin Res Urol 2020;3(1):1-7

Henkenberens C, Oehus AK, Derlin T, Bengel F, Ross TL, Kuczyk MA, Janssen S, Christiansen H, von Klot CAJ. Efficacy of repeated PSMA PET-directed radiotherapy for oligorecurrent prostate cancer after initial curative therapy. Strahlenther.Onkol. 2020;196(11):1006-1017

Hohmann S, Henkenberens C, Zormpas C, Christiansen H, Bauersachs J, Duncker D, Veltmann C. A novel open-source software-based high-precision workflow for target definition in cardiac radioablation. J.Cardiovasc. Electrophysiol. 2020;31(10):2689-2695

Horschke S, Steinmann D, Christiansen H, de Zwaan M, Zimmermann T. Body image in men with prostate or laryngeal cancer and their female partners. Z.Psychosom. Med.Psychother. 2020;66(3):287-301

Kostyszyn D, Fechter T, Bartl N, Grosu AL, Gratzke C, Sigle A, Mix M, Ruf J, Fassbender TF, Kiefer S, Bettermann AS, Nicolay NH, Spohn S, Kramer MU, Bronsert P, Guo H, Qiu X, Wang F, Henkenberens C, Werner RA, Baltas D, Meyer PT, Derlin T, Chen M, Zamboglou C. Intraprostatic Tumour Segmentation on PSMA-PET Images in Patients with Primary Prostate Cancer with a Convolutional Neural Network. J.Nucl.Med. 2020;

Kramer I, Hooning MJ, Mavaddat N, Hauptmann M, Keeman R, Steyerberg EW, Giardiello D, Antoniou AC, Pharoah PDP, Canisius S, Abu-Ful Z, Andrulis IL, Anton-Culver H, Aronson KJ, Augustinsson A, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Benitez J, Bermisheva M, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Brauch H, Bremer M, Brucker SY, Burwinkel B, Castelao JE, Chan TL, Chang-Claude J, Chanock SJ, Chenevix-Trench G, Choi JY, Clarke CL, NBCS Collaborators, Collee JM, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, Devilee P, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dunning AM, Dwek M, Eccles DM, Evans DG, Fasching PA, Flyger H, Gago-Dominguez M, Garcia-Closas M, Garcia-Saenz JA, Giles GG, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Haiman CA, Hakansson N, Hamann U, Hartman M, Heemskerk-Gerritsen BAM, Hollestelle A, Hopper JL, Hou MF, Howell A, ABCTB Investigators, kConFab Investigators, Ito H, Jakimovska M, Jakubowska A, Janni W, John EM, Jung A, Kang D, Kets CM, Khusnutdinova E, Ko YD, Kristensen VN, Kurian AW, Kwong A, Lambrechts D, Le Marchand L, Li J, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoochehri M, Margolin S, Matsuo K, Mavroudis D, Meindl A, Milne RL, Mulligan AM, Muranen TA, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Newman WG, Olshan AF, Olson JE, Olsson H, Park-Simon TW, Peto J, Petridis C, Plaseska-Karanfilska D, Presneau N, Pylkas K, Radice P, Rennert G, Romero A, Roylance R, Saloustros E, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Schwentner L, Scott C, See MH, Shah M, Shen CY, Shu XO, Siesling S, Slager S, Sohn C, Southey MC, Spinelli JJ, Stone J, Tapper WJ, Tengstrom M, Teo SH, Terry MB, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Troester MA, Vachon CM, van Ongeval C, van Veen EM, Winqvist R, Wolk A, Zheng W, Ziogas A, Easton DF, Hall P, Schmidt MK. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk. Am.J.Hum.Genet. 2020;107(5):837-848

Liu J, Prager-van der Smissen WJC, Collee JM, Bolla MK, Wang Q, Michailidou K, Dennis J, Ahearn TU, Aittomaki K, Ambrosone CB, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Arndt V, Arnold N, Aronson KJ, Augustinsson A, Auvinen P, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Bermisheva M, Bernstein L, Bogdanova NV, Bogdanova-Markov N, Bojesen SE, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Brucker SY, Brüning T, Burwinkel B, Cai Q, Cai H, Campa D, Canzian F, Castelao JE, Chang-Claude J, Chanock SJ, Choi JY, Christiaens M, Clarke CL, NBCS Collaborators, Couch FJ, Czene K, Daly MB, Devilee P, Dos-Santos-Silva I, Dwek M, Eccles DM, Eliassen AH, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, Fritschi L, Gago-Dominguez M, Gapstur SM, Garcia-Closas M, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Giles GG, Goldberg MS, Goldgar DE, Guenel P, Haiman CA, Hakansson N, Hall P, Harrington PA, Hart SN, Hartman M, Hillemanns P, Hopper JL, Hou MF, Hunter DJ, Huo D, ABCTB Investigators, Ito H, Iwasaki M, Jakimovska M, Jakubowska A, John EM, Kaaks R, Kang D, Keeman R, Khusnutdinova E, Kim SW, Kraft P, Kristensen VN, Kurian AW, Le Marchand L, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Luben RN, Lubinski J, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Mariapun S, Matsuo K, Maurer T, Mavroudis D, Meindl A, Menon U, Milne RL, Muir K, Mulligan AM, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Offit K, Olopade OI, Olson JE, Olsson H, Orr N, Park SK, Peterlongo P, Peto J, Plaseska-Karanfilska D, Presneau N, Rack B, Rau-Murthy R, Rennert G, Rennert HS, Rhenius V, Romero A, Ruebner M, Saloustros E, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Scott C, Shah M, Shen CY, Shu XO, Simard J, Sohn C, Southey MC, Spinelli JJ, Tamimi RM, Tapper WJ, Teo SH, Terry MB, Torres D, Truong T, Untch M, Vachon CM, van Asperen CJ, Wolk A, Yamaji T, Zheng W, Ziogas A, Ziv E, Torres-Mejia G, Dörk T, Swerdlow AJ, Hamann U, Schmidt MK, Dunning AM, Pharoah PDP, Easton DF, Hooning MJ, Martens JWM, Hollestelle A. Germline HOXB13 mutations p.G84E and p.R217C do not confer an increased breast cancer risk. Sci.Rep. 2020;10(1):9688

Muldbucker P, Steinmann D, Christiansen H, de Zwaan M, Zimmermann T. Are women more afraid than men? Fear of recurrence in couples with cancer - predictors and sex-role-specific differences. J.Psychosoc.Oncol. 2021;39(1):89-104

Notter M, Thomsen AR, Nitsche M, Hermann RM, Wolff HA, Habl G, Münch K, Grosu AL, Vaupel P. Combined wIRA-Hyperthermia and Hypofractionated Re-Irradiation in the Treatment of Locally Recurrent Breast Cancer: Evaluation of Therapeutic Outcome Based on a Novel Size Classification. Cancers (Basel) 2020;12(3):e606

Ohlendorf F, Henkenberens C, Brunkhorst T, Ross TL, Christiansen H, Bengel FM, Derlin T. Volumetric 68Ga-DOTA-TATE PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Q.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2020;

Oehus AK, Kroeze SGC, Schmidt-Hegemann NS, Vogel MME, Kirste S, Becker J, Burger IA, Derlin T, Bartenstein P, Eiber M, Mix M, la Fougere C, Belka C, Combs SE, Grosu AL, Müller AC, Guckenberger M, Christiansen H, Henkenberens C. Efficacy of PSMA ligand PET-based radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy and salvage radiotherapy. BMC Cancer 2020;20(1):362

Schmidt-Hegemann NS, Kroeze SGC, Henkenberens C, Vogel MME, Kirste S, Becker J, Burger IA, Derlin T, Bartenstein P, Eiber M, Mix M, la Fougere C, Müller AC, Grosu AL, Combs SE, Christiansen H, Guckenberger M, Belka C. Influence of localization of PSMA-positive oligo-metastases on efficacy of metastasis-directed external-beam radiotherapy-a multicenter retrospective study. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2020;47(8):1852-1863

Song H, Dicks EM, Tyrer J, Intermaggio M, Chenevix-Trench G, Bowtell DD, Traficante N, Group A, Brenton J, Goranova T, Hosking K, Piskorz A, van Oudenhove E, Doherty J, Harris HR, Rossing MA, Duerst M, Dörk T, Bogdanova NV, Modugno F, Moysich K, Odunsi K, Ness R, Karlan BY, Lester J, Jensen A, Kruger Kjaer S, Hogdall E, Campbell IG, Lazaro C, Pujara MA, Cunningham J, Vierkant R, Winham SJ, Hildebrandt M, Huff C, Li D, Wu X, Yu Y, Permuth JB, Levine DA, Schildkraut JM, Riggan MJ, Berchuck A, Webb PM, Group OS, Cybulski C, Gronwald J, Jakubowska A, Lubinski J, Alsop J, Harrington P, Chan I, Menon U, Pearce CL, Wu AH, de Fazio A, Kennedy CJ, Goode E, Ramus S, Gayther S, Pharoah P. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. J.Med.Genet. 2020;

Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, Alvarado M, Douek M, Saunders C, Flyger HL, Eiermann W, Brew-Graves C, Williams NR, Potyka I, Roberts N, Bernstein M, Brown D, Sperk E, Laws S, Sütterlin M, Corica T, Lundgren S, Holmes D, Vinante L, Bozza F, Pazos M, Le Blanc-Onfroy M, Gruber G, Polkowski W, Dedes KJ, Niewald M, Blohmer J, McCready D, Hoefer R, Kelemen P, Petralia G, Falzon M, Joseph DJ, Tobias JS. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. BMJ 2020;370:m2836

Vassis S, Nöldeke B, Christiansen H, von Klot CA, Merten R. Moderately HRT vs. CRT for localized prostate cancer using image-guided VMAT with SIB: evaluation of acute and late toxicities. Strahlenther.Onkol. 2020;196(7):598-607

Vogel MME, Kroeze SGC, Henkenberens C, Schmidt-Hegemann NS, Kirste S, Becker J, Burger IA, Derlin T, Bartenstein P, Mix M, la Fougere C, Eiber M, Christiansen H, Belka C, Grosu AL, Müller AC, Guckenberger M, Combs SE. Prognostic risk classification for biochemical relapse-free survival in patients with oligorecurrent postate cancer after [(68)Ga]PSMA-PET-guided metastasis-directed therapy. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2020;47(10):2328-2338

Zhang H, Ahearn TU, Lecarpentier J, Barnes D, Beesley J, Qi G, Jiang X, O'Mara TA, Zhao N, Bolla MK, Dunning AM, Dennis J, Wang Q, Ful ZA, Aittomaki K, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Aronson KJ, Arun BK, Auer PL, Azzollini J, Barrowdale D, Becher H, Beckmann MW, Behrens S, Benitez J, Bermisheva M, Bialkowska K, Blanco A, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bonanni B, Bondavalli D, Borg A, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Broeks A, Brucker SY, Bruning T, Burwinkel B, Buys SS, Byers H, Caldes T, Caligo MA, Calvello M, Campa D, Castelao JE, Chang-Claude J, Chanock SJ, Christiaens M, Christiansen H, Chung WK, Claes KBM, Clarke CL, Cornelissen S, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Daly MB, Devilee P, Diez O, Domchek SM, Dörk T, Dwek M, Eccles DM, Ekici AB, Evans DG, Fasching PA, Figueroa J, Foretova L, Fostira F, Friedman E, Frost D, Gago-Dominguez M, Gapstur SM, Garber J, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Gayther SA, Giles GG, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Greene MH, Gronwald J, Guenel P, Haberle L, Hahnen E, Haiman CA, Hake CR, Hall P, Hamann U, Hark-

ness EF, Heemskerk-Gerritsen BAM, Hillemanns P, Hogervorst FBL, Holleczek B, Hollestelle A, Hooning MJ, Hoover RN, Hopper JL, Howell A, Huebner H, Hulick PJ, Imyanitov EN, kConFab Investigators, ABCTB Investigators, Isaacs C, Izatt L, Jager A, Jakimovska M, Jakubowska A, James P, Janavicius R, Janni W, John EM, Jones ME, Jung A, Kaaks R, Kapoor PM, Karlan BY, Keeman R, Khan S, Khusnutdinova E, Kitahara CM, Ko YD, Konstantopoulou I, Koppert LB, Koutros S, Kristensen VN, Laenkholm AV, Lambrechts D, Larsson SC, Laurent-Puig P, Lazaro C, Lazarova E, Lejbkowicz F, Leslie G, Lesueur F, Lindblom A, Lissowska J, Lo WY, Loud JT, Lubinski J, Lukomska A, MacInnis RJ, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Matricardi L, McGuffog L, McLean C, Mebirouk N, Meindl A, Menon U, Miller A, Mingazheva E, Montagna M, Mulligan AM, Mulot C, Muranen TA, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Newman WG, Nielsen FC, Nikitina-Zake L, Nodora J, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olsson H, Orr N, Papi L, Papp J, Park-Simon TW, Parsons MT, Peissel B, Peixoto A, Peshkin B, Peterlongo P, Peto J, Phillips KA, Piedmonte M, Plaseska-Karanfilska D, Prajzendanc K, Prentice R, Prokofyeva D, Rack B, Radice P, Ramus SJ, Rantala J, Rashid MU, Rennert G, Rennert HS, Risch HA, Romero A, Rookus MA, Rubner M, Rudiger T, Saloustros E, Sampson S, Sandler DP, Sawyer EJ, Scheuner MT, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schoemaker MJ, Schottker B, Schurmann P, Senter L, Sharma P, Sherman ME, Shu XO, Singer CF, Smichkoska S, Soucy P, Southey MC, Spinelli JJ, Stone J, Stoppa-Lyonnet D, EMBRACE Study, GEMO Study Collaborators, Swerdlow AJ, Szabo CI, Tamimi RM, Tapper WJ, Taylor JA, Teixeira MR, Terry M, Thomassen M, Thull DL, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Torres D, Troester MA, Truong T, Tung N, Untch M, Vachon CM, van den Ouweland AMW, van der Kolk LE, van Veen EM, vanRensburg EJ, Vega A, Wappenschmidt B, Weinberg CR, Weitzel JN, Wildiers H, Winqvist R, Wolk A, Yang XR, Yannoukakos D, Zheng W, Zorn KK, Milne RL, Kraft P, Simard J, Pharoah PDP, Michailidou K, Antoniou AC, Schmidt MK, Chenevix-Trench G, Easton DF, Chatterjee N, Garcia-Closas M. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. Nat.Genet. 2020;52(6):572-581

Abstracts

2020 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Paleny R (Dr. med.): Vergleich von relativen und absoluten rektalen Dosis-Volumen-Parametern und deren klinische Korrelation mit akuter und später radiogener Proktitis bei Prostatakarzinompatienten.

Rupp, Julia MC (Dr. med.): Mono-institutionelle Langzeituntersuchung des Auftretens und der Risikofaktoren eines Lymphödems nach multimodaler, brusterhaltender Behandlung des nodal-positiven Mammakarzinoms = Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast cancer : a longterm observation.

Stoppel G (Dr. med.): Lungentoxizität nach Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter Ergebnisse aus dem Internationalen Projekt der prospektiven Analyse von Strahlentoxizität im Kindes- und Jugendalter = Lung toxicity after radiation in childhood : results of the International Project on Prospective Analysis of Radiotoxicity in Childhood and Adolescence.

Vassis S (Dr. med. dent.): Moderately HRT vs. CRT for localized prostate cancer using image-guided VMAT with SIB evaluation of acute and late toxicities = Moderat hypofraktionierte vs. standardfraktionierte Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom unter Einsatz intensitätsmodulierter und bildgesteuerter Technik mit simultan integriertem Boost : Evaluation der Akut- und Spättoxizität.

Wissenschaftspreis

Steinmann, Diana (Prof. Dr. Dr.): Förderpreis der Niedersächsischen Krebsgesellschaft "Naturheilkundliche Beratung und Intervention während und nach einer Krebstherapie zur Hilfe bei der Krankheitsbewältigung und Stärkung der Selbstheilungskräfte".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bremer, Michael (Prof. Dr.): Ärztliche Stelle Niedersachsen/Bremen, Deutschland; Fachzeitschrift Strahlentherapie Onkologie, Deutschland, Beirat

Bruns, Frank (Dr.): Ärztliche Stelle Niedersachsen/Bremen, Deutschland, Gutachter/in; Zeitschrift "trace elements and electrolytes", Deutschland, Editorial Board – Mitglied

Christiansen, Hans (Prof. Dr.): Akademie zur Fort- und Weiterbildung in der Radioonkologie der DEGRO, Deutschland, Vorsitzende/r; Ärztliche

Stelle Niedersachsen/Bremen, Deutschland, Mitglied; Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Tumore der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschland, Mitglied; Wissenschaftliche Zeitschrift "Der Onkologe", Deutschland, Mit-Rubrikherausgeber "Zertifizierte Fortbildung"; Zeitschrift "Strahlentherapie und Onkologie", Deutschland, Mitglied

Steinmann, Diana (Prof. Dr. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Deutschland, Mitglied; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutschland, Mitglied; Forum universitärer Arbeitskreise für Naturheilverfahren, Deutschland, Mitglied der Lenkungsgruppe; Kammerversammlung der Ärztekammer Niedersachsen, Deutschland, Mitglied; S3-Leitlinie Komplemtärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Deutschland, Mitglied

Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. Frank Michael Bengel

Tel.: 0511-532 2577 • E-Mail: Bengel.Frank@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kliniken-der-mhh/klinik-fuer-nuklearmedizin

Keywords: PET, SPECT, Radionuklidtherapie, Radiopharmaka, molekulare Bildgebung

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.
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 GMP-kompatiblen Radiochemie-Labors. Im präklinischen Umfeld werden die Tracer auf Ihre Wertigkeit getestet und zur molekularen Analyse von Krankheits- und Therapiemechanismen eingesetzt. 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. Ziel der Forschungsaktivitäten ist es, die Erkennung und Behandlung verschiedener Krankheiten, insbesondere des Herz/Kreislaufsystems und des Nervensystems, sowie von Tumorerkrankungen und entzündlichen/immunologischen Erkrankungen individuell zu optimieren.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Molekulare Bildgebung und Modulation von Fibrose und Entzündung bei kardialer Drucküberlastung / Entlastung - TP 10

In diesem Teilprojekt einer DFG-geförderten klinischen Forschergruppe (KFO 311) werden quantitative Techniken aus MRT und PET kombiniert, um biologische Veränderungen im überlasteten und entlasteten Herzen sowie deren systemische Effekte im gesamten Organismus nicht invasiv zu erfassen. Durch den multimodalen Ansatz werden verschiedene Mechanismen der Entzündung und Fibrose auf Gewebsebene seriell charakterisiert. Die Ergebnisse werden zur Steuerung gezielter molekularer Therapien und zur Ermittlung des Behandlungserfolges eingesetzt („image-guided therapy"). Zudem werden Grundlagen für eine erfolgreiche klinische Translation geschaffen, indem die Übertragbarkeit der im

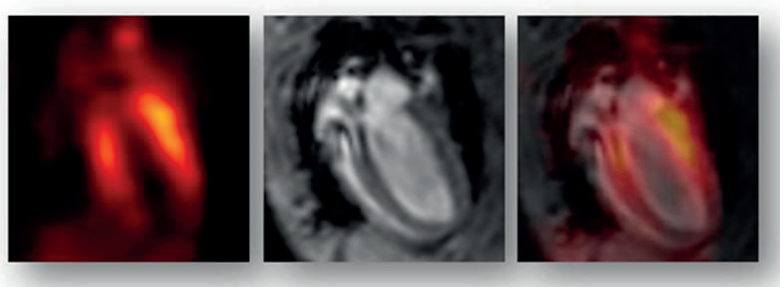


Abb. 1: Multimodale nichtinvasive Bildgebung der Entzündung im Herzinsuffizienz-Modell der Maus. Positronen-Emissions-Tomographie des Glukosestoffwechsels (links), Magnetresonanztomographie der Ventrikelgeometrie (Mitte) und Fusion beider Modalitäten (rechts). Betonung der myokardialen Entzündungsreaktion in der Herzbasis.

Mausmodell generierten Hypothesen bei Patienten mit Herzinsuffizienz überprüft wird. Aufgrund der hervorragenden translationalen Anwendbarkeit und der Übertragbarkeit zwischen Organen besteht neben dem eigenen Forschungsschwerpunkt auch eine enge Vernetzung mit einer Vielzahl von Teilprojekten innerhalb der Forschergruppe.

» Projektleitung: Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

CHANGE-MRI (CTEPH DIAGNOSIS Europe - MRI), eine prospektive, multizentrische, vergleichende Phase-II-diagnostische Untersuchung
» Projektleitung: Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.); Förderung: DZL e. V.

Entwicklung eines CLR-TargoSphereTM-Präparats zur gezielten Behandlung chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen
» Projektleitung: Ross, Tobias Ludwig (Prof. Dr.)

Entwicklung von radiomarkierten Nanobodies zur Visualisierung von alpha-Synuclein.
» Projektleitung: Ross, Tobias Ludwig (Prof. Dr.)

Ergänzende Forschungsausstattung des neuen PET Zentrums
» Projektleitung: Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.)

Evaluation molekularer Bildgebungs-Biomarker zur Prädiktion der chronisch traumatischen Enzephalopathie (CTE) im Tiermodell
» Projektleitung: Bankstahl, Jens (Dr.)

Hören für alle: Medizin, Grundlangenforschung und technische Lösungen für personalisierte Hörunterstützung (H4A 2.0)
» Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr.)

Identifikation von Prediktoren des Therapieansprechens auf eine Prostatamembranspezifische (PSMA)-Radioligandentherapie bei metastasierten Prostatakarzinomen
» Projektleitung: Derlin, Thorsten (Prof. Dr.)

Imaging the Interface of Inflammation and Fibrosis in Progression and Treament of Acute Myocardial Infarction and Ischemic Heart Failure: Molecular Imaging-Guided Precision Therapy
» Projektleitung: Thackeray, James Thomas (PhD)

Parametic PET Imaging
» Projektleitung: Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.)

(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: Mechanische Entlastung und Reparatur - KFO 311: Teilprojekt 10 - Molekulare Bildgebung und Modulation von Fibrose und Entzündung bei kardialer Drucküberlastung / Entlastung
» Projektleitung: Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Quantitative Total-Body PET zur Analyse von Multi-Organ Netzwerken bei der Atherosklerose und ihren ischämischen Komplikationen
» Projektleitung: Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.)

Radiomarkierung und Evaluierung von neuen KRAS-Liganden Research Agreement (Kooperationsvertrag) mit Merck zur Entwicklung von neuen 18F-markierten Radiopharmaka.
» Projektleitung: Ross, Tobias Ludwig (Prof. Dr.)

Regionales Strahlenschutzzentrum Hannover
» Projektleitung: Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.); Förderung: BG

Transfer of the pre-targeting concept for folate receptor-targeting
» Projektleitung: Ross, Tobias Ludwig (Prof. Dr.)

Treatment of multi-drug resistant bacterial infection
» Projektleitung: Ross, Tobias Ludwig (Prof. Dr.)

Unter-Fonds zu 19900145 zu Excellenzcluster REBIRTH
» Projektleitung: Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.)

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)
» Projektleitung: Werner, Rudolf (PD Dr.)

Zyklotron
» Projektleitung: Ross, Tobias Ludwig (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Albano D, Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, Lucchini S, Motta F, Panarotto MB, Peli A, Camoni L, Bengel FM, Giubbini R. Incidental Findings Suggestive of COVID-19 in Asymptomatic Patients Undergoing Nuclear Medicine Procedures in a High-Prevalence Region. J.Nucl.Med. 2020;61(5):632-636

Borchert T, Hess A, Lukacevic M, Ross TL, Bengel FM, Thackeray JT. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment early after myocardial infarction attenuates acute cardiac and neuroinflammation without effect on chronic neuroinflammation. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2020;47(7):1757-1768

Buchert R, Dirks M, Schütze C, Wilke F, Mamach M, Wirries AK, Pflugrad H, Hamann L, Langer LBN, Wetzel C, Lukacevic M, Polyak A, Kessler M, Petrusch C, Bengel FM, Geworski L, Rupprecht R, Weissenborn K, Ross TL, Berding G. Reliable quantification of (18)F-GE-180 PET neuroinflammation studies using an individually scaled population-based input function or late tissue-to-blood ratio. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2020;47(12):2887-2900

Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang MS, Greite R, Hartung D, Derlin T, Fegbeutel C, Tudorache I, Jüttner B, Wiese B, Lichtinghagen R, Haller H, Haverich A, Wacker F, Warnecke G, Gueler F. Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(49):e22445

Derlin T, Jaeger B, Jonigk D, Apel R, Freise J, Shin HO, Weiberg D, Warnecke G, Ross TL, Wester HJ, Seeliger B, Welte T, Bengel FM, Prasse A. Clinical Molecular Imaging of Pulmonary CXCR4 Expression to Predict Outcome of Pirfenidone Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 2020;

Derlin T, Schultze-Florey C, Werner RA, Möhn N, Skripuletz T, David S, Beutel G, Eder M, Ross TL, Bengel FM, Ganser A, Koenecke C. (18)F-FDG PET/CT of off-target lymphoid organs in CD19-targeting chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Ann.Nucl.Med. 2021;35(1):132-138

Derlin T, Sommerlath Sohns JM, Schmuck S, Henkenberens C, von Klot CAJ, Ross TL, Bengel FM. Influence of short-term dexamethasone on the efficacy of (177) Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate 2020;80(8):619-631

Derlin T, Werner RA, Lafos M, Henkenberens C, von Klot CAJ, Sommerlath Sohns JM, Ross TL, Bengel FM. Neuroendocrine Differentiation and Response to PSMA-Targeted Radioligand Therapy in Advanced Metastatic Castration-Resistant

Prostate Cancer: A Single-Center Retrospective Study. J.Nucl.Med. 2020;61(11):1602-1606

Floerkemeier T, Arokiasamy R, Budde S, Hurschler C, Windhagen H, von Lewinski G, Gronewold J. Is the strain pattern of conventional stems negatively affected by a previously short stem THA? An experimental study in cadavaric bone. Technol.Health Care 2020;

Henkenberens C, Oehus AK, Derlin T, Bengel F, Ross TL, Kuczyk MA, Janssen S, Christiansen H, von Klot CAJ. Efficacy of repeated PSMA PET-directed radiotherapy for oligorecurrent prostate cancer after initial curative therapy. Strahlenther.Onkol. 2020;196(11):1006-1017

Hess A, Derlin T, Koenig T, Diekmann J, Wittneben A, Wang Y, Wester HJ, Ross TL, Wollert KC, Bauersachs J, Bengel FM, Thackeray JT. Molecular imaging-guided repair after acute myocardial infarction by targeting the chemokine receptor CXCR4. Eur.Heart J. 2020;41(37):3564-3575

Kessler M, Schierholz I, Mamach M, Wilke F, Hahne A, Büchner A, Geworski L, Bengel FM, Sandmann P, Berding G. Combined Brain-Perfusion SPECT and EEG Measurements Suggest Distinct Strategies for Speech Comprehension in CI Users With Higher and Lower Performance. Front.Neurosci. 2020;14:787

Kostyszyn D, Fechter T, Bartl N, Grosu AL, Gratzke C, Sigle A, Mix M, Ruf J, Fassbender TF, Kiefer S, Bettermann AS, Nicolay NH, Spohn S, Kramer MU, Bronsert P, Guo H, Qiu X, Wang F, Henkenberens C, Werner RA, Baltas D, Meyer PT, Derlin T, Chen M, Zamboglou C. Intraprostatic Tumour Segmentation on PSMA-PET Images in Patients with Primary Prostate Cancer with a Convolutional Neural Network. J.Nucl.Med. 2020;

Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenzev A, Alsady TM, Hoeper MM, Gall H, Roller F, Harth S, Steiner D, Krombach G, Ghofrani HA, Rengier F, Heussel CP, Grünig E, Beitzke D, Hacker M, Lang IM, Behr J, Bartenstein P, Dinkel J, Schmidt KH, Kreitner KF, Frauenfelder T, Ulrich S, Hamer OW, Pfeifer M, Johns CS, Kiely DG, Swift AJ, Wild J, Vogel-Claussen J. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a Screening Test for Patients With Suspected CTEPH: CHANGE-MRI Study Design and Rationale. Front.Cardiovasc.Med. 2020;7:51

Ohlendorf F, Henkenberens C, Brunkhorst T, Ross TL, Christiansen H, Bengel FM, Derlin T. Volumetric 68Ga-DOTA-TATE PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Q.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2020;

Oehus AK, Kroeze SGC, Schmidt-Hegemann NS, Vogel MME, Kirste S, Becker J, Burger IA, Derlin T, Bartenstein P, Eiber M, Mix M, la Fougere C, Belka C, Combs SE, Grosu AL, Müller AC, Guckenberger M, Christiansen H, Henkenberens C. Efficacy of PSMA ligand PET-based radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy and salvage radiotherapy. BMC Cancer 2020;20(1):362

Rekowski J, Hüttmann A, Schmitz C, Müller SP, Kurch L, Kotzerke J, Franzius C, Weckesser M, Bengel FM, Freesmeyer M, Hertel A, Krohn T, Holzinger J, Brink I, Haberkorn U, Nyuyki F, van Assema DME, Geworski L, Hasenclever D, Jöckel KH, Dührsen U. Interim PET evaluation in diffuse large B-cell lymphoma employing published recommendations: Comparison of the Deauville 5-point scale and the DeltaSUVmax method. J.Nucl.Med. 2021;62(1):37-42

Ruiz-Bedoya CA, Ordonez AA, Werner RA, Plyku D, Klunk MH, Leal J, Lesniak WG, Holt DP, Dannals RF, Higuchi T, Rowe SP, Jain SK. (11)C-PABA as a PET Radiotracer for Functional Renal Imaging: Preclinical and First-in-Human Study. J.Nucl.Med. 2020;61(11):1665-1671

Schmidt-Hegemann NS, Kroeze SGC, Henkenberens C, Vogel MME, Kirste S, Becker J, Burger IA, Derlin T, Bartenstein P, Eiber M, Mix M, la Fougere C, Müller AC, Grosu AL, Combs SE, Christiansen H, Guckenberger M, Belka C. Influence of localization of PSMA-positive oligo-metastases on efficacy of metastasis-directed external-beam radiotherapy-a multicenter retrospective study. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2020;47(8):1852-1863

Schmitz C, Rekowski J, Müller SP, Hertenstein B, Franzius C, Ganser A, Bengel FM, Kroschinsky F, Kotzerke J, La Rosee P, Freesmeyer M, Hoeffkes HG, Hertel A, Behringer D, Mesters R, Weckesser M, Mahlmann S, Haberkorn U, Martens U, Prange-Krex G, Brenner W, Giagounidis A, Moeller R, Runde V, Sandmann M, Hautzel H, Wilop S, Krohn T, Dürk H, Heike M, Alashkar F, Brinkmann M, Trenn G, Wacker D, Kreisel-Bustgens C, Bernhard H, Heil G, Larisch

R, Kurch L, Jöckel KH, Hoelzer D, Klapper W, Boellaard R, Dührsen U, Hüttmann A. Baseline and interim PET-based outcome prediction in peripheral T-cell lymphoma: A subgroup analysis of the PETAL trial. Hematol.Oncol. 2020;38(3):244-256

Vogel MME, Kroeze SGC, Henkenberens C, Schmidt-Hegemann NS, Kirste S, Becker J, Burger IA, Derlin T, Bartenstein P, Mix M, la Fougere C, Eiber M, Christiansen H, Belka C, Grosu AL, Müller AC, Guckenberger M, Combs SE. Prognostic risk classification for biochemical relapse-free survival in patients with oligorecurrent prostate cancer after [(68)Ga]PSMA-PET-guided metastasis-directed therapy. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2020;47(10):2328-2338

Well L, Jaeger A, Kehrer-Sawatzki H, Farschtschi S, Avanesov M, Sauer M, de Sousa MT, Bannas P, Derlin T, Adam G, Mautner VF, Salamon JM. The effect of pregnancy on growth-dynamics of neurofibromas in Neurofibromatosis type 1. PLoS One 2020;15(4):e0232031

Werner RA, Derlin T, Rowe SP, Bundschuh L, Sheikh GT, Pomper MG, Schulz S, Higuchi T, Buck AK, Bengel FM, Bundschuh RA, Lapa C. High Interobserver Agreement for the Standardized Reporting System SSTR-RADS 1.0 on Somatostatin Receptor PET/CT. J.Nucl.Med. 2020;

Wojdowska W, Karczmarczyk U, Balog L, Sawicka A, Pöstenyi Z, Kovacs-Haasz V, Polyak A, Laszuk E, Mikolajczak R, Garnuszek P. Impact of DOTA-Chelators on the Antitumor Activity of (177)Lu-DOTA-Rituximab Preparations in Lymphoma Tumor-Bearing Mice. Cancer Biother.Radiopharm. 2020;35(8):558-562

Wolf BJ, Brackhan M, Bascunana P, Leiter I, Langer BLN, Ross TL, Bankstahl JP, Bankstahl M. TSPO PET Identifies Different Anti-inflammatory Minocycline Treatment Response in Two Rodent Models of Epileptogenesis. Neurotherapeutics 2020;17(3):1228-1238

Übersichtsarbeiten

Dewey M, Siebes M, Kachelriess M, Kofoed KF, Maurovich-Horvat P, Nikolaou K, Bai W, Kofler A, Manka R, Kozerke S, Chiribiri A, Schaeffter T, Michallek F, Bengel F, Nekolla S, Knaapen P, Lubberink M, Senior R, Tang MX, Piek JJ, van de Hoef T, Martens J, Schreiber L, Quantitative Cardiac Imaging Study Group. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. Nat.Rev.Cardiol. 2020;17(7):427-450

Glasenapp A, Hess A, Thackeray JT. Molecular imaging in nuclear cardiology: Pathways to individual precision medicine. J.Nucl.Cardiol. 2020;27(6):2195-2201

Solnes LB, Werner RA, Jones KM, Sadaghiani MS, Bailey CR, Lapa C, Pomper MG, Rowe SP. Theranostics: Leveraging Molecular Imaging and Therapy to Impact Patient Management and Secure the Future of Nuclear Medicine. J.Nucl.Med. 2020;61(3):311-318

Weber WA, Czernin J, Anderson CJ, Badawi RD, Barthel H, Bengel F, Bodei L, Buvat I, DiCarli M, Graham MM, Grimm J, Herrmann K, Kostakoglu L, Lewis JS, Mankoff DA, Peterson TE, Schelbert H, Schöder H, Siegel BA, Strauss HW. The Future of Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Theranostics. J.Nucl.Med. 2020;61(Suppl 2):263S-272S

Werner RA, Bengel FM, Derlin T. Emerging molecular targets for imaging of atherosclerotic plaque using positron emission tomography. Curr.Radiopharm. 2020;

Werner RA, Bengel FM, Derlin T. Theranostics und Hybridbildgebung fur somatostatinrezeptor-exprimierende Tumore. Radiologe 2020;60(5):413-420

Werner RA, Derlin T, Lapa C, Sheikbahaei S, Higuchi T, Giesel FL, Behr S, Drzezga A, Kimura H, Buck AK, Bengel FM, Pomper MG, Gorin MA, Rowe SP. (18)F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. Theranostics 2020;10(1):

Werner RA, Thackeray JT, Diekmann J, Weiberg D, Bauersachs J, Bengel FM. The Changing Face of Nuclear Cardiology: Guiding Cardiovascular Care Toward Molecular Medicine. J.Nucl.Med. 2020;61(7):951-961

Promotionen

Borchert T (Dr. rer. nat. M.Sc. Molecular and cellular Neuroscience): Molecular imaging of inflammation in the heart-brain axis following myocardial infarction and its modulation by therapeutic interventions.

Heß A (PhD Molecular Imaging): Serial multimodality molecular imaging of left ventricular remodelling and its relationship to myocardial inflammation in animal models of heart failure.

Stipendien

Derlin, Thorsten (Prof. Dr.): KlinStrucMed-Stipendium der Else Kröner-Fresenius Stiftung zum Thema "Identifikation von Prediktoren des Therapieansprechens auf eine Prostatamembranspezifische (PSMA)-Radioligandentherapie bei metastasierten Prostatakarzinomen", für Betreuung des medizinischen Doktoranden Herrn L. Widjaja

Thackeray, James Thomas (PhD): Evangelisches Studienwerk Villigst eV, 2 Jahre (PhD-Studentin Nele Hermanns)

Thackeray, James Thomas (PhD): HiLF II Internal Grants Programme. "Molecular Imaging of the Heart-Brain Axis in Alzheimer's Disease"

Thackeray, James Thomas (PhD): REBIRTH Scholarship, PhD Program Regenerative Sciences, 18 Monate (PhD-Studentin Kelsey Lolatte)

Thackeray, James Thomas (PhD): REBIRTH Synergy Grant. „Imaging the Interface of Inflammation and Fibrosis in Progression and Treatment of Acute Myocardial Infarction and Ischemic Heart Failure" (2 Jahre)

Wissenschaftspreise

Heß, Annika (PhD): Finalist, PhD Award, European Society of Molecular Imaging

Thackeray, James Thomas (PhD): Young Investigator Award, Cardiovascular Basic Science, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Annual Meeting (PhD Student Nele Hermanns)

Auszeichnungen

Heß, Annika (PhD): EMIM Poster Award, European Molecular Imaging Meeting virtual, European Society for Molecular Imaging

Thackeray, James Thomas (PhD): Hal O'Brien Rising Star Award, High Country Nuclear Medicine Conference, Education and Research Foundation for Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Thackeray, James Thomas (PhD): Top Ten Reviewer, Circulation: Cardiovascular Imaging

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bankstahl, Jens (Dr.): International League against Epilepsy/American Epilepsy Society Joint Translational Task Force, Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied

Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.): Associate Editor, European Heart Journal Cardiovascular Imaging, Europäische Union, Co-Editor; Associate Editor, Journal of Nuclear Medicine, Vereinigte Staaten von Amerika, Co-Editor; Editorial Board, Circulation Cardiovasc Imaging, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Editorial Board, Eur J Nucl Med Mol Imaging, Europäische Union, Editorial Board – Mitglied; Editorial Board, J Nucl Cardiol, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Editorial Board, JACC Cardiovasc Imaging, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; ERC Advanced Grant Review Panel LS 7, Europäische Union, Mitglied; Multimodales Imaging in KFO 311; University of California, Davis, USA; Use Case Onkologie; Young Academy - PRACTIS

Derlin, Thorsten (Prof. Dr.): Ausschuss Ethik der Deutschen Gesellschafht für Nuklearmedizin, Deutschland, Mitglied; Ausschuss Positronen-Emissionstomographie der Deutschen Gesellschafht für Nuklearmedizin, Deutschland, Mitglied; AWMF, S3-Leitlinie Multiples Myelom, Deutschland, Mitglied; Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Hybridbildgebung, Deutschland, Mitglied

Heß, Annika (PhD): German Young Molecular Imaging Community (GYMIC) der European Society of Molecular Imaging (ESMI), Deutschland, Chairperson

Ross, Tobias Ludwig (Prof. Dr.): Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Deutschland, Vorstandsmitglied; Arbeitsgruppe Radiopharmazie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Deutschland, Vorstandsmitglied

Thackeray, James Thomas (PhD): Board of Directors, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied; Cardiovascular Working Group, European Society for Molecular Imaging, Deutschland, Mitglied; Editorial Board, Journal of Nuclear Cardiology, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Editorial Board, Journal of Nuclear Medicine, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Guest Editor, Q J Nucl Med Mol Imaging, Issue: Imaging Inflammation in Cardiovascular Disease, Italien, Co-Editor; Program Subchair, Cardiovascular Basic Science Program, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Annual Meeting, Vereinigte Staaten von Ame-

rika, Mitglied; Programme Chair, Cardiovascular and Pulmonary Imaging, European Molecular Imaging Meeting, Deutschland, Chairperson

Walte, Almut Charlotte Annekatrin (Dr.): Deutsche Arzneibuchkommission, Deutschland, Mitglied; DGN - Radiopharmaka-Ausschuss, Deutschland, Mitglied; European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) Group 14, Europäische Union, Mitglied

Klinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. Joachim Krauss

Tel.: 0511-532 6650 • E-Mail: Krauss.Joachim@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/neurochirurgie

Keywords: Neuromodulation, Bewegungsstörungen, neuropsychiatrische Erkrankungen, neuropathische Schmerzsyndromen, Mutismus, Tiermodelle, Stimulationstechniken, Gehirntumore, zentrale Hörimplantate

Forschungsprofil

Die klinische Forschung beinhaltet schwerpunktmäßig Projekte aus der funktionellen Neurochirurgie, insbesondere der Neuromodulation und zur Pathophysiologie bei Bewegungsstörungen, neuropsychiatrischen Erkrankungen und neuropathischen Schmerzsyndromen. Weiterhin erfolgen klinische Studien zur Neuroonkologie, Schädelbasischirurgie und Hydrozephalustherapie.

Der Schwerpunkt der experimentellen Forschung ist die Bearbeitung neurochirurgischer und neurowissenschaftlicher Fragestellungen, die sich teilweise aus der Klinik ergeben. Dies beinhaltet Studien zur tiefen Hirnstimulation und ablativen Eingriffen bei Tiermodellen für Bewegungsstörungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen, die zudem verhaltensbiologisch, elektrophysiologisch, pharmakologisch und neuroanatomisch charakterisiert werden. Ein weiterer Aspekt ist die technische Weiterentwicklung von Elektroden- und Stimulationstechnologien für den Einsatz als neuroelektrische Schnittstelle zur adaptive DBS. Zudem untersuchen wir Ansätze zur Prävention und Behandlung von Implantatinfektionen.

Im neuroonkologischen Zentrum und im Comprehensive Cancer Center Hannover sind wir in klinische Studien zum Einsatz von Chemotherapeutika und Neuroimaging bei Gehirntumoren eingebunden. Zudem führen wir translationale tierexperimentelle Untersuchungen zu lokalen Behandlungsoptionen bei Gehirntumoren durch. Hierzu verwenden wir heterolog implantierte Tumore aus Primärzellen humaner hirneigener Tumore und Tumorzelllinien. Zudem untersuchen wir im Kontext „Mutismus" die Langzeiteffekte neurochirurgischer Eingriffe zur Resektion von Tumoren in der hinteren Schädelgrube bei Kindern.

Im Exzellenzcluster Hearing4all untersuchen wir mit tierexperimentellen Methoden die Auswirkung einer Ertaubung beim Erwachsenen und beim Kind auf kognitive und assoziativ-limbische Funktionen, der Verarbeitung von Hörinformation im Vorderhirn, sowie Stimulationsstrategien bei zentralen Hörimplantaten.

Innerhalb der DFG-geförderten Forschungsgruppe „Belastungseinschätzung" untersuchen wir die mögliche Belastung aller tierexperimentellen Maßnahmen, sowie die Möglichkeiten der Verringerung und der Verbesserung.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Funktionelle Neurochirurgie – klinische Forschung

» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Aziz, Tipu (Prof.), Blahak, Christian (PD Dr.), Timmermann, Lars (Prof.), Volkmann, Jens (Prof.), Wolf, Marc (Prof.), Münte, Thomas (Prof.), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, F

Mutismus nach Eingriffen in die hintere Schädelgrube

» Projektleitung: Hermann, Elvis Josef (PD Dr.)

Gehirntumoren - experimentelle Forschung

» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manteuffel, Dirk (Prof.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Negezahayo, Anaclet (Prof.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland

ADvance II - Eine 12-monatige, doppel-blinde, randomisierte klinische Studie zur Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkteit der Tiefenhirnstimulation des Fornix bei Patienten mit leichtgradiger Demenz bei wahrscheinlicher Alzheimer Krankheit

» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.)

Assessment of well-being in rats: functional neurosurgery in models for neurological disorders, intracranial tumours and behavioural neuroscience

» Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Potschka, Heidrun (Prof.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Lindauer, Ute (Prof.), Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland; Tolba, Rene (Prof.), Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

Belastungseinschätzung bei Ratten: neurochirurgische Eingriffe am Gehirn und Testen von Tiermodellen für neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen

» Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Dystonia Translational Research and Therapy Consortium DYSTRACT: Deutsches Dystonie register netzwerk

» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Förderung: Universität zu Lübeck

Lokaler Einsatz von Nucleolipiden zur Behandlung von Glioblastomen

» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e. V.

Eine randomisierte, sham-kontrollierte Vergleichsstudie von tiefer Hirnstimulation des Globus pallidus internus versus Botulinumtoxintherapie bei zervikaler Dystonie (StimTox-CD)

» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Würzburg

Lebensqualität und Zufriedenheit nach Austausch eines nicht-wiederaufladbaren Stimulator durch einen wiederaufladbaren Stimulator; quality of life

» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Förderung: Medtronic Europe S. A. - Schweiz

Gentherapeutisch vermittelte Radionuklidtherapie bei malignen Hirntumoren

» Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e. V.

Hören für alle: Medizin, Grundlangenforschung und technische Lösungen für personalisierte Hörunterstützung (H4A 2.0)

» Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Thiel, Christiane (Prof.), Universität Oldenburg, Oldenburg,

Impedanzoptimierung durch elektrophoretische Deposition von lasergenerierten kolloidalen Nanopartikeln auf der Oberfläche von Platin-Iridium Makroelektroden für die tiefe Hirnstimulation und Platin-Wolfram-Mikroelektroden für die Ableitung neuronaler Aktivität

» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Barcikowski, Stephan (Prof.), University of Duisburg-Essen (UDE); Rehbock, Christoph (Dr.), University of Duisburg-Essen (UDE); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Medical Device Obligations Taskforce
» Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.)

PROSPECTIVE DATA COLLECTION FOR THE POST-APPROVAL NETWORK (PAN)
» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Förderung: Medtronic Bakken Research Center B. - Holland

Registry of Deep Brain Stimulation with the VERCISE™ System for treatment of Dystonia: Vercise DBS Dystonia Registry
» Projektleitung: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Förderung: Boston Scientific Corporation

Studie zur Anwendung von TTFields in der klinischen Routine, bei Patientinnen und Patienten mit einem neudiagnostizierten Gliobl astom (GBM) in Deutschland - TIGER
» Projektleitung: Hong, Bujung (Dr.)

NOSTRA
» Projektleitung: Lang, Josef Michael (Dr.); Förderung: Vasopharm GmbH

Originalpublikationen

Beck AK, Sandmann P, Dürschmid S, Schwabe K, Saryyeva A, Krauss JK. Neuronal activation in the human centromedian-parafascicular complex predicts cortical responses to behaviorally significant auditory events. Neuroimage 2020;211:116583

Esmaeilzadeh M, Hong B, Polemikos M, Al-Afif S, Hermann EJ, Scheinichen D, von Kaisenberg C, Hillemanns P, Krauss JK. Spinal emergency surgery during pregnancy: contemporary strategies and outcome. World Neurosurg. 2020;139:e421-e427

Esmaeilzadeh M, Uksul N, Hong B, von Kaisenberg C, Scheinichen D, Lang JM, Hermann EJ, Hillemanns P, Krauss JK. Intracranial emergencies during pregnancy requiring urgent neurosurgical treatment. Clin. Neurol.Neurosurg. 2020;195:105905

Hatipoglu Majernik G, Al-Afif S, Heissler HE, Cassini Ascencao L, Krauss JK. Microvascular decompression: is routine postoperative CT imaging necessary?. Acta Neurochir.(Wien) 2020;162(5):1095-1099

Hatipoglu Majernik G, Al-Afif S, Heissler HE, Krauss JK. Operative findings and outcome of microvascular decompression/adhesiolysis for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis without demyelinating brain stem lesions. Clin.Neurol.Neurosurg. 2021;200:106376

Helgers SOA, Al Krinawe Y, Alam M, Krauss JK, Schwabe K, Hermann EJ, Al-Afif S. Lesion of the Fastigial Nucleus in Juvenile Rats Deteriorates Rat Behavior in Adulthood, Accompanied by Altered Neuronal Activity in the Medial Prefrontal Cortex. Neuroscience 2020;442:29-40

Helgers SOA, Talbot SR, Riedesel AK, Wassermann L, Wu Z, Krauss JK, Häger C, Bleich A, Schwabe K. Body weight algorithm predicts humane endpoint in an intracranial rat glioma model. Sci.Rep. 2020;10(1):9020

Kaelin-Lang A, You H, Burgunder JM, Lönnfors-Weitze T, Loher TJ, Taub E, Isaias IU, Krauss JK, Michael Schupbach WM. Bilateral pallidal stimulation improves cervical dystonia for more than a decade. Parkinsonism Relat.Disord. 2020;81:78-81

Knipper M, van Dijk P, Schulze H, Mazurek B, Krauss P, Scheper V, Warnecke A, Schlee W, Schwabe K, Singer W, Braun C, Delano PH, Fallgatter AJ, Ehlis AC, Searchfield GD, Munk MHJ, Baguley DM, Rüttiger L. The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants. J.Neurosci. 2020;40(38):7190-7202

Merola A, Torres-Russotto DR, Stebbins GT, Vizcarra JA, Shukla AW, Hassan A, Marsili L, Krauss JK, Elble RJ, Deuschl G, Espay AJ. Development and Validation of the Orthostatic Tremor Severity and Disability Scale (OT-10). Mov.Disord. 2020;35(10):1796-1801

Paracka L, Wegner F, Escher C, Klietz M, de Zwaan M, Abdallat M, Saryyeva A, Krauss JK. Body Concept and Quality of Life in Patients with Idiopathic Dystonia. Brain Sci. 2020;10(8):E488 [pii]

Weigel R, Capelle HH, Al-Afif S, Krauss JK. The dimensions of "failed back surgery syn-

drome": what is behind a label?. Acta Neurochir.(Wien) 2021;163(1):245-250

Winter L, Saryyeva A, Schwabe K, Heissler HE, Runge J, Alam M, Heitland I, Kahl KG, Krauss JK. Long-Term Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: Outcome and Quality of Life at Four to Eight Years Follow-Up. Neuromodulation 2021;24(2):324-330

Wolf ME, Klockziem M, Majewski O, Schulte DM, Krauss JK, Blahak C. Implementation of New Technology in Patients with Chronic Deep Brain Stimulation: Switching from Non-Rechargeable Constant Voltage to Rechargeable Constant Current Stimulation. Stereotact. Funct.Neurosurg. 2019;97(5-6):362-368

Übersichtsarbeiten

Fasanö A, Espay AJ, Tang-Wai DF, Wikkelso C, Krauss JK. Gaps, Controversies, and Proposed Roadmap for Research in Normal Pressure Hydrocephalus. Mov.Disord. 2020;35(11):1945-1954

Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, Davidson B, Grill WM, Hariz MI, Horn A, Schulder M, Mammis A, Tass PA, Volkmann J, Lozano AM. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. Nat.Rev.Neurol. 2021;17(2):75-87

Nowacki A, Schober M, Nader L, Saryyeva A, Nguyen TK, Green AL, Pollo C, Krauss JK, Fontaine D, Aziz TZ. Deep Brain Stimulation for Chronic Cluster Headache: Meta-Analysis of Individual Patient Data. Ann.Neurol. 2020;88(5):956-969

Rzesnitzek L, Hariz M, Krauss JK. Psychosurgery in the History of Stereotactic Functional Neurosurgery. Stereotact. Funct.Neurosurg. 2020;98(4):241-247

Wu H, Hariz M, Visser-Vandewalle V, Zrinzo L, Coenen VA, Sheth SA, Bervoets C, Naesström M, Blomstedt P, Coyne T, Hamani C, Slavin K, Krauss JK, Kahl KG, Taira T, Zhang C, Sun B, Toda H, Schlaepfer T, Chang JW, Regis J, Schuurman R, Schulder M, Doshi P, Mosley P, Pologaindran A, Lazaro-Munoz G, Pepper J, Schechtmann G, Fytagoridis A, Huys D, Goncalves-Ferreira A, D'Haese PF, Neimat J, Broggi G, Vilela-Filho O, Voges J, Alkhani A, Nakajima T, Richieri R, Djurfeldt D, Fontaine P, Martinez-Alvarez R, Okamura Y, Chandler J, Watanabe K, Barcia JA, Reneses B, Lozano A, Gabriels L, De Salles A, Halpern CH, Matthews K, Fins JJ, Nuttin B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy?. Mol.Psychiatry 2021;26(1):60-65

Buchbeiträge, Monografien

Contarino MF, Krauss JK. Dystonia. In: Temel Yasin;Leentjens,Albert F. G.;de Bie,Rob M. A.;Chabardes,Stephan;Fasano,Alfonso [Hrsg.]: Fundamentals and Clinics of Deep Brain Stimulation : an interdisciplinary approach. Cham: Springer , 2020. S. 217-234

Promotionen

Al Krinawe Y (Dr. med.): Stereotaktische Läsionen des Nucleus fastigii bei juvenilen Ratten: Auswirkungen auf Kognition und Sozialverhalten im Erwachsenenalter.

Runge J (Dr. med.): Die tiefe Hirnstimulation: Analyse der postoperativen 30-Tage Morbidität insbesondere im Hinblick auf Zugang (transventrikulär), Mikroelektrodenableitung und passagere Externalisierung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krauss, Joachim (Prof. Dr.): European Dystonia Federation, Medical Advisory Board; European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Europäische Union; German Society for Neurosurgery, Commission for Technical Standards, Deutschland, Leitung; International Society of Reconstructive Neurosurgery; International Society of Reconstructive Neurosurgery; MDS, Task Force NPH, Europäische Union, Chairperson; Working Group MDS on PPN DBS, Chairperson; Working Group Surgery EURO Dystonia, Europäische Union; World Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Education Committee, Chairperson

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. Günter Höglinger

Tel.: 0511-532 2390 • E-Mail: Hoeglinger.Guenter@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/neurologie

Keywords: Neurodegenerative Krankheiten, Parkinson Syndrome, Diagnostik, Therapie

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unserer eigenen wissenschaftlichen Arbeit steht die enge Verknüpfung von patientenbezogener Forschung mit der krankheitsbezogenen Grundlagenforschung, mit dem Ziel, neue diagnostische und therapeutische Konzepte zu entwickeln. Wir nutzen sowohl Informationen aus der klinischen Forschung, um Krankheitsmodelle zu entwickeln und zu verbessern (bedside to bench), als auch neue Konzepte aus der präklinischen Forschung, die am menschlichen Patienten validiert werden sollen (bench to bedside). Inhaltlich widmet sich unsere Forschung u.a. den Krankheiten, die durch pathologische Aggregation und Ausbreitung von endogenen Proteinen hervorgerufen werden, wie exemplarisch durch das Protein alpha-Synuclein (z.B. Parkinson-Krankheit, Lewy-Körperchen-Demenz, Multisystematrophie) oder durch das Tau-Protein (z.B. Alzheimer Krankheit, Formen der frontotemporalen Demenz, Progressive Supranukleäre Parese, kortikobasale Degeneration). Diese Proteine können prionartige Zustände einnehmen, welche chronisch und progredient Gehirnzellen schädigen können. Anfälligkeits- und Resilienzfaktoren sind ein Schwerpunkt unserer Forschung, um neuartige Therapien zu entwickeln. Folgende Arbeitsbereiche werden von uns derzeit aktiv beforscht:

Früh- und Differenzialdiagnose von neurodegenerativen Erkrankungen:

» Beispiel 1: Prospektive nationale Kohortenstudien zur Erforschung des natürlichen Krankheitsverlaufs und der diagnostischen Wertigkeit von Biomarkern bei neurodegenerativen Krankheiten (hereditäre und sporadische Parkinson-Krankheit, Progressive Supranukleäre Parese, Corticobasale Degeneration, Multisystematrophie) [3,4].

» Beispiel 2: MRT- und PET-basierte Früh- und Differenzialdiagnose von Parkinson Syndromen und Demenzen, z.B. mittels Pi2620 Tau PET [1].

Translationale Neurodegenerationsforschung

» Beispiel 1: Genetische und environmentale Risikofaktoren in der Pathogenese der Parkinson-Syndrome [2, 3].

» Beispiel 2: Neurobiologische Untersuchungen im alpha-Synuclein bzw. Tau-Zellmodell und Tiermodell zum Verständnis environmentaler, genetischer und epigenetisch vermittelter Krankheitsmechanismen [5].

Therapieentwicklung

» Beispiel 1: Experimentelle Therapieentwicklung, B. durch Hochdurchsatz-Untersuchungen (Genom-weite siRNA Bibliothek, Substanz-Bibliotheken) im alpha-Synuclein bzw. Tau-Zellmodell zur Identifikation von Krankheitsmechanismen und zur Entwicklung neuer Therapieoptionen im Rahmen von EU- bzw. BMBF-geförderten Konsortien [5].

» Beispiel 2: Randomisierte kontrollierte klinische Prüfung rational begründeter krankheitsmodifizierender Therapieansätze bei neurodegenerativen Krankheiten.

Referenzen:

Brendel M, … Höglinger GU, … Sabri O. Assessment of 18F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. JAMA Neurol 2020;77(11):1408-19. [Impact Factor 18,3]

Hopfner F*, Höglinger GU*, … Deuschl G. beta-adrenoreceptors and the risk of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2020;19(3):247-54. [Impact Factor 44,2]

Jabbari E, ... Höglinger GU, … Morris HR. Genetic determinants of survival in progressive supranuclear palsy: a genome-wide association study. Lancet Neurol 2021;20(2):107-16. [Impact Factor 44,2]

Kovacs GG, … Höglinger GU. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol 2020;140(2):99-119. [Impact Factor 18,2]

Kumar R, … Höglinger GU, Koeglsperger T. Fibroblast Growth Factor 2-Mediated Regulation of Neuronal Exosome Release Depends on VAMP3/Cellubrevin in Hippocampal Neurons. Adv Sci 2020;7(6):1902372. [Impact Factor 16,8]

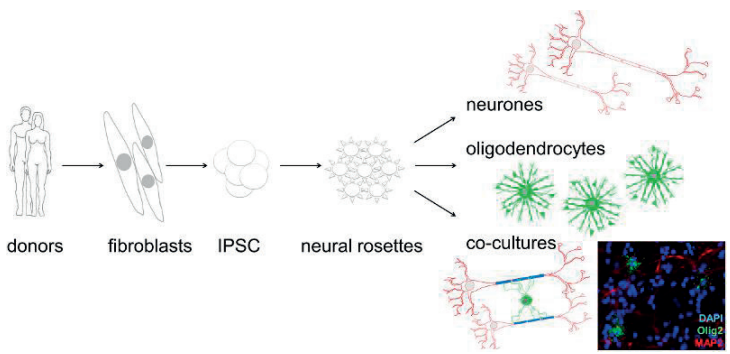


Abb. 1: Generierung von iPSC-abgeleiteten Neuronen und Oligodendrozyten von MSA-Patienten und gesunden Personen. Das Mikrofoto zeigt iPSC-abgeleitete smNPCs, die in Neuronen (MAP2+) und Oligodendrozyten (Olig2+) differenziert sind.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Multi-omics Ansatz zur Identifikation von therapeutischen Interventionsmöglichkeiten bei Multisystem Atrophie

Multisystematrophie (MSA) ist eine verheerende neurodegenerative Erkrankung, die innerhalb von 6-10 Jahren zum Tod führt. Die Symptome der MSA betreffen die Mobilität und das autonome Nervensystem. Die verfügbaren Medikamente bieten nur eine begrenzte symptomatische Linderung. Es gibt keine Heilung für MSA.

MSA wird durch die Aggregation des Proteins Alpha-Synuclein in Neuronen und Oligodendrozyten (Stützzellen) im Gehirn verursacht. Ein tieferes Verständnis der molekularen Ursachen und Folgen der Alpha-Synuclein-Aggregation, die zur Neurodegeneration führt, ist sehr wichtig, um bessere Therapien zu entwickeln.

In diesem Projekt werden wir einen groß angelegten Datensatz auf vielen biologischen Ebenen (Epigenom, Transkriptom, Proteom) der beiden bei MSA betroffenen Zelltypen (Neuronen, Oligodendrozyten) generieren, die aus menschlichen post-mortem Gehirnen und induzierten pluripotenten Stammzellen von MSA-Patienten und Kontrollen stammen.

Diese einzigartigen Datensätze werden mit modernsten, leistungsstarken Berechnungsmethoden untersucht, um eine integrierte Karte der molekularen Signalwege zu erstellen, die bei MSA eine Rolle spielen.

Dieses Projekt ist nur in einer internationalen Zusammenarbeit möglich, die Experten aus verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen zusammenbringt. Wir erwarten, eine einzigartige und große Datenbank zu generieren, die mit der wissenschaftlichen Gemeinschaft geteilt wird, um die Entwicklung von neuen, bahnbrechenden Therapien für MSA zu beschleunigen.

Dieses Projekt wird von 2019-2023 durchgeführt als E-Rare/DFG-gefördertes Verbundprojekt: (MSA-omics, HO2402/18-1) in Kooperation der Klinik für Neurologie mit dem Zentrum für Neuropathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, dem Centre National de Recherche en Génomique Humain, Evry, Frankreich, der École polytechnique

fédérale de Lausanne, Lausanne, Schweitz; und dem University Medical Center Utrecht, Julius Center, Utrecht, Niederlande.

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wegner, Florian (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A long-term follow-up study for multiple sclerosis patients who have completed the Alemtuzumab extension study (CAMMS03409)

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

A monocenter randomized double-blind placebo-controlled study to investigate neuropsychiatric manifestations of HCV-infection during and after treatment with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Koch, Armin (Prof. Dr.) Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover; Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: AbbVie Deutschland GmbH und Co KG

A multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group clinical trial to assess the efficacy and safety of immune globuline intravenous (human) Flebogamma® 5% DIF in patients with post-polio syndrome

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung CRC, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: EastHORN Clinical Services

A phase III, randomised, placebo-controlled trial of arimoclomol in amyotrophic lateral sclerosis. Study ORARIALS

» Projektleitung: Heinsch, Jürgen, Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer, Prof., ALS-Ambulanz, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Ludolph, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; Förderung: Worldwide Clinical Trials /Orphazyme

A Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB101 Administered Intrathecally to Adults with Multiple System Atrophy

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schindler, Christoph (Prof. Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung CRC, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Biogen Idec Research Limited

A Phase 3, Multi-center, open-label, safety study of oral edaravone administered over 48 weeks in subjects with ALS

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Mitsubishi Pharma Europe Limited

A phase 3, open-label extension study of tirasemtiv for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) who completed VITALITY-ALS (CY 4031)

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer, Prof., ALS-Ambulanz, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Grosskreutz, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; Ludolph, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; Förderung: Cytokinetics, Inc.

A Phase 3, Open-Label, Multi-Center Trial to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Repeat Treatments of DaxibotulinumtoxinA for Injection in Adults with Isolated Cervical Dystonia (ASPEN-OLS)

» Projektleitung: Kollewe, Katja (Prof. Dr.); Förderung: Revance Therapeutics Inc.

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Conrolled, Parallel Group, Multi-Center Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Single Treatment of Daxibotulinumtoxin A for injection in Adults with Isolated Cervical Dystonia. ASPEN-1

» Projektleitung: Kollewe, Katja (Prof. Dr.); Förderung: Revance Therapeutics Inc.

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Na ve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol number ALXN1210-MG-306

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy and safety of Rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: UCB Pharma GmbH

A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BHV-3241 in Subjects with Multiple System Atrophy (MSA)

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schindler, Christoph (Prof. Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung CRC, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Biohaven Pharmaceuticals, Inc, 215 Church Street, New Haven, CT 06510, USA

A Randomized, Participant, Investigator and Sponsor Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of Intrathecally Administered NIO752 in Participants With Progressive Supranuclear Palsy

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schindler, Christoph (Prof. Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung CRC, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Novartis Pharma GmbH

A 2-year prospective study to evaluate the onset of action of Mavenclad® in subjects with highly active relapsing multiple sclerosis

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL International GmbH

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und ihre Kontrolle. RESIST

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

An analysis of behavioural and neural indicators of cognitive flexibility in idiopathic Parkinson´s disease

» Projektleitung: Kopp, Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Höglinger, Günter (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Klietz, Martin (Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

An open-label, single arm, multi-center trial, enrolling patients that have participated in an RMS study to evaluate long-term safety, tolerability and effectiveness (COMB157G2399)

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Analyse von klinischer Effektivität und Entzündungsparameter von Patienten mit Multipler Sklerose unter CD20-Antikörper Therapie

» Projektleitung: Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Analyse von Patientenverfügungen von Patienten mit Morbus Parkinson in Bezug auf die Entscheidungsfindung im klinischen Versorgungsalltag

» Projektleitung: Klietz, Martin (Dr.); Förderung: Deutsche Parkinson Vereinigung e.V. Bundesverband

Discovery, development and validation of fluid biomarkers for synucleinopathies or other neurodegenerative diseases

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wegner, Florian (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: AbbVie Deutschland GmbH und Co KG

DysTract e.V./ Deutsche Dystonie Register

» Projektleitung: Kollewe, Katja (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bäumer, Prof., Universität Lübeck; Förderung: Arbeitskreis Botulinumtoxin e.V. der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Effect of teriflunomide on microglia and remyelation in cerebellar slice cultures

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, internationale, multizentrische Prüfung der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor und ASS im Vergleich zu ASS zur Prävention von Schlaganfall und Tod bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Studie THALES

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Astra Zeneca GmbH

Eine randomisierte klinische Phase-IV-Studie zu Andexanet Alfa (Andexanet Alfa zur Injektion) bei akuter intrakranieller Blutung bei Patienten, die einen oralen Faktor-Xa-Hemmer erhalten

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Portola Pharmaceuticals - USA

Eine Teilnehmer-verblindete, Prüfarzt-verblindete, placebokontrollierte Studie der Phase 1B zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von UCB0107 bei Studienteilnehmern mit progressiver supranukleärer Blickparese (Progressive Supranuclear Palsy, PSP)

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Förderung: UCB Biopharma S.P.R.L. BE-1070 Brüssel

Empfehlungen für erkrankungsspezifische Formulierungen in Patientenverfügungen von Menschen mit Morbus Parkinson eine Pilot-Studie für den Transfer in die Praxis

» Projektleitung: Klietz, Martin (Dr.); Förderung: Deutsche Parkinson Vereinigung e.V. Bundesverband

Entwicklung neuer Therapiestrategien für die Parkinson-Erkrankung mit Hilfe von humanen Stammzellenmodellen

» Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Seibler, Philip (Prof. Dr.),

Institut für Neurogenetik, Lübeck, Lübeck, Deutschland; Hermann, Andreas (Prof. Dr.), Neurologie, Rostock, Rostock, Deutschland; Förderung: Karlheinz-Hartmann-Stiftung

Entwicklung neuer Therapiestrategien für Dystonien mit Hilfe von Patienten - spezifischen Stammzellmodellen

» Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Seibler, Philip (Prof. Dr.), Institut für Neurogenetik, Lübeck, Lübeck, Deutschland; Hermann, Andreas (Prof. Dr.), Neurologie, Rostock, Rostock, Deutschland; Kutschenko, Anna (Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Karlheinz-Hartmann-Stiftung

Erkankungskosten der Amyotrophen Lateralsklerose in Deutschland

» Projektleitung: Schreiber-Katz, Olivia (Dr.); Kooperationspartner: Weyen, Ute (Dr. med.), BG-Kliniken Bergmannsheil, Bochum, Bochum, Deutschland; Regensburger, Martin (Dr. med.), Department of Molecular Neurology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Erlangen, Deutschland; Wolf, Joachim (PD Dr. med.), Department of Neurology, Diakonissen Hospital Mannheim, Mannheim, Deutschland; Schneider, Ilka (Dr. med.), Department of Neurology, Klinikum Sankt Georg, Leipzig, Leipzig, Deutschland; Cordts, Isabell (Dr. med.), Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, TUM, München, Deutschland; Lingor, Paul (Prof. Dr.), Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, TUM, München, Deutschland; Deschauer, Marcus (Prof. Dr.), Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, TUM, München, Deutschland; Schneider, Ilka (Dr. med.), Department of Neurology, Martin-Luther University Halle/Saale, Halle, Halle, Deutschland; Weyen, Ute (Dr. med.), Department of Neurology, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland; Günther, Rene (Dr. med.), Department of Neurology, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Dresden, Deutschland; Metelmann, Moritz (Dr. rer. nat.), Department of Neurology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Deutschland; Hagenacker, Tim (Prof. Dr.), Department of Neurology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; Koch, Jan Christoph, Department of Neurology, University Medicine Göttingen, Göttingen, Deutschland; Linker, Ralf A. (Prof. Dr.), Department of Neurology, University of Regensburg, Regensburg; Dorst, Johannes (Prof. Dr. med.), Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Deutschland; Ludolph, Albert (Prof. Dr. med.), Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Deutschland; Zeller, Daniel (PD Dr. med.), Department of Neurology, University of Würzburg, Würzburg, Deutschland; Klopstock, Thomas (Prof. Dr. med.), Friedrich-Baur Institute, Department of Neurology, University Hospital, Ludwig Maximilian University of Munich, München, Deutschland; Günther, Rene (Dr. med.), German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Dresden, Dresden, Deutschland; Klopstock, Thomas (Prof. Dr. med.), German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, München, Deutschland; Ludolph, Albert (Prof. Dr. med.), German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Ulm, Germany, Ulm, Deutschland; Hermann, Andreas (Prof. Dr. Dr.), German Center for Neurodegenerative Diseases Rostock/Greifswald, Rostock, Deutschland; Schröter, Carsten (Dr. med.), Hoher Meißner Clinic, Neurology, Bad Sooden-Allendorf, Bad-Sooden Allendorf, Deutschland; Klopstock, Thomas (Prof. Dr. med.), Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, München, Deutschland; Boentert, Matthias (Dr. med.), UKM Marienhospital, Steinfurt, Steinfurt, Deutschland; Boentert, Matthias (Dr. med.), epartment of Neurology with the Institute of Translational Neurology, University Hospital Münster, Münster, Deutschland; Hermann, Andreas (Prof. Dr. Dr.), ranslational Neurodegeneration Section "Albrecht-Kossel", Department of Neurology, University Medical Center Rostock, University of Rostock, Rostock, Deutschland; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Exosomale Proteine als Biomarker bei Parkinsonsyndromen

» Projektleitung: Hopfner, Franziska Johanna Marion (PD Dr.); Förderung: Erwin-Röver-Stiftung Hannover

ALS-Pathogenese in Maus- und in-vitro Modellen

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hermann, Prof., Sektion für Translationale Neurodegeneration "Albrecht Kossel", Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; Wegner, Florian (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Förderstiftung MHHplus

ALS-Pathogenese in Maus- und in-vitro Modellen

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Genomweite Assoziationsstudie bei der Multisystematrophie

» Projektleitung: Hopfner, Franziska Johanna Marion (PD Dr.); Förderung: Deutsche Parkinson Gesellschaft (DPG e. V.)

Hizentra bei Patienten mit primären und sekundären Immundefekten oder CIDP

» Projektleitung: Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: CSL BEHRING AG

Immunonkologie im Spannungsfeld zwischen Wirksamkeit und Autoimmunität

» Projektleitung: Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research

Implementierung und Evaluation der Notfalldose zur Verbesserung von Therapiesicherheit und Patientenautonomie bei geriatrischen Patienten mit Parkinson-Syndrom

» Projektleitung: Klietz, Martin (Dr.); Förderung: Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinsonforschung

Inhibition of Rho Kinase (ROCK) with Fasudil as disease-modifying treatment for ALS. Study ROCK-ALS

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lingor, Prof., Klinik für Neurologie, TU München, München, Deutschland; Koch, Dr., Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; Förderung: Universitätsmedizin Göttingen

International, multicentre, observational, prospective longitudinal study to assess the effectiveness of ABOBONT-A injections for adult lower limb spasticity in a real life cohort (ABOLISH

» Projektleitung: Kollewe, Katja (Prof. Dr.); Förderung: Ipsen Innovation S.A.S.

Investigation of astrocyte-microglia cross-talk during regeneration in the central nervous system

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Investigation of the regenerative potential of compounds identified in a high-throughput screening in in vitro and in vivo models of Parkinsonâs disease

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: ; Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schindler, Christoph (Prof. Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung CRC, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

KlinStrucMed Programm: Inflammation in der Ätiopathogenese des ischämischen Schlaganfalls – Rolle der neutrophil extracellular traps (NETs)

» Projektleitung: Schuppner, Ramona (Dr.); Kooperationspartner: de Buhr, Nicole (PD),

Biochemie, TiHO, Hannover, Deutschland; Götz, Friedrich (Dr.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Falk, Christine (Prof. Dr.) Institut für Transplantationsimmunologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Kognitive Beeinträchtigungen bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

» Projektleitung: Kopp, Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: ; Petri, Susanne (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Karlheinz-Hartmann-Stiftung

Kognitive Beeinträchtigungen bei erstmaligen ischämischen Stammganglien- und Thalamusinfarkten. Projekt Gehirn und Psyche

» Projektleitung: Kopp, Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Visalli, Dr., Neuroradiologie, Universita Padova, Padua, Italien; Weißenborn, Karin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Karlheinz-Hartmann-Stiftung

Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS): Prospektive Kohortenstudie bei Patienten mit KIS (klinisch isoliertem Syndrom) und früher Multipler Sklerose

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Mikroembolien im Transkraniellen Doppler bei Patienten mit linksventrikulärem Unterstützungssystem - Single Center Studie an HeartMate 3 und HeartWare-Trägern

» Projektleitung: Worthmann, Hans (PD Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Monitoring von Patient*innen mit autoimmun-entzündlichen Polyneuropathien unter Therapie mit subcutanen Immunglobulinen

» Projektleitung: Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, add-on, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to placebo in subjects with active relapsing multiple sclerosis who are treated with dimethyl fumarate (Tecfidera®)

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Actelion Pharmaceuticals GMBH

Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis. Study EXPAND

» Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-finding Phase 2 study to evaluate efficacy and safety of BAY 2433334 in patients following an acute noncardioembolic ischemic stroke

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

Multi-site prospective natural history cohort study: Chorea Huntington Registry

» Projektleitung: Schrader, Christoph (PD Dr.); Förderung: European Huntington's Disease Network

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bortezomib bei Patienten mit schwerer autoimmuner Enzephalitis (Generate-Boost)

» Projektleitung: Sühs, Kurt-Wolfram (PD Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Jena

NationNMO: Comparing, Contrasting and Linking Multiple Sclerosis with Neuromyelitis optica Spectrum Disorders (Vergleich, Gegenüberstellung und Verknüpfung der MS mit NMOSD)

» Projektleitung: Trebst, Corinna (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Neurofilament Light Chain bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer, Prof., ALS-Ambulanz, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Förderung: Boris Canessa ALS Stiftung DE-40213 Düsseldorf

Neuro-und Immun-Monitoring bei Immun-Checkpoint-Patienten aus dem IO-Nebenwirkungsregister der MHH

» Projektleitung: Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: DT Deutsche Stiftungstreuhand AG DE-90762 Fürth

NMDA-Rezeptor1-Antikörper-Seropositivität im Langzeitverlauf bei Patienten nach kardiologischer Klappenintervention oder kardiochirurgischer OP: Assoziation mit chronischem Stress und neuropsychiatrischem Outcome

» Projektleitung: Worthmann, Hans (PD Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Open-label, Non-randomised Extension Trial to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of 1200 mg/day Arimoclomol 400 mg Three Times a Day (t.i.d.) in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) who have Completed the ORARIALS-01 Trial

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer, Prof., ALS-Ambulanz, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Grosskreutz, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; Ludolph, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; Förderung: Worldwide Clinical Trials /Orphazyme

PREvention of STroke in Intracerebral haemorrhaGE survivors with Atrial Fibrillation

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: ImperialCollege of Science, Technology and Medicine GB-SW7

Prospective, open-label study of andexanet alfa in patients receiving a factor Xa inhibitor who have acute major bleeding

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Portola Pharmaceuticals - USA

Prospektive Registerstudie zum Einsatz von Dabigatran in Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall (PRODAST)

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Essen

Prozess- und Embodiement fokussierte Psychologie in der Behandlung der zervikalen Dystonie

» Projektleitung: Klietz, Martin (Dr.); Förderung: Arbeitskreis Botulinumtoxin e.V. der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

PSE-Syndrom-Test: Ein psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der (minimalen) portosystemischen Enzephalopathie (PSE)

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Wissenschaftsförderung Fr. Wirtschaft AWB

REFALS: Effects of oral Levosimendan (OMD-109) on respiratory function in patients with ALS

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Pharmaceutical Research Associates GmbH

REFALS-ES: Effects of oral levosimendan (ODM-109) on respiratory function in patients with ALS: open-label extension for patients completing study 3119002

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer, Prof., ALS-Ambulanz, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Grosskreutz, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; Ludolph, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; Förderung: Orion Corporation Orion Pharma

Register für Akute Schlaganfälle unter neuen oralen Antikoagulantien - Prime (RASUNOA-PRIME)

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Universität Heidelberg

Registerstudie: Dystract: Deutsches Dystonie Register Netzwerk

» Projektleitung: Kollewe, Katja (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bäumer, Prof., Universität Lübeck; Förderung: Universität zu Lübeck

Registerstudie zur Erfassung der Hilfsmittel-, Heilmittel-, Medikamenten- und Pflegeversorgung im Inter-Kohortenvergleich von Patienten mit ALS und anderen neurologischen Erkrankungen

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer, Prof., ALS-Ambulanz, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Förderung: Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH

Registerstudie zur Erfassung der Hilfsmittel-, Heilmittel-, Medikamenten- und Pflegeversorgung im Inter-Kohortenvergleich von Patienten mit ALS und anderen neurologischen Erkrankungen

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer, Prof., ALS-Ambulanz, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Förderung: Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH

TeleNeurologie-Netzwerkes der MHH / MHH TNN

» Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co KG

Rostock International Parkinson´s Disease Study (ROPAD)

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Förderung: Centogene AG

Screening für die heriditäre Transthyretin-Amyloidosen

» Projektleitung: Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Centogene AG

SMArtCARE: Longitudinale Datensammlung von Patienten mit Spinaler Muskelatrophie

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hagenacker, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; Förderung: Universitätsklinikum Freiburg

Studie zur prospektien Dokumentation des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (ProPSP)

» Projektleitung: Wegner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klietz, Martin (Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Parkinson Gesellschaft (DPG e. V.)

The contribution of MIF as a modifier of familial amyotrophic lateral sclerosis

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Isrealson, Prof., Ben-Gurion University of the Negev, Be'er Scheva, Israel; Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

The Parkinson's KinetiGraph (PKG)

» Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Study TONE

» Projektleitung: Sühs, Kurt-Wolfram (PD Dr.); Förderung: Universitätsklinikum Freiburg / BMBF

TUDCA-ALS Safety and efficacy of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) as add-on treatment in patients affected by amyotrophic lateral scierosis (ALS)

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer, Prof., ALS-Ambulanz, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; Grosskreutz, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; Ludolph, Prof., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; Förderung: Universitätsklinikum Ulm

Unterstützung neuer Therapieansätze der Amyotrophen Laterasklerose

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Untersuchung des peripheren Nervensystems mittels Neurosonographie, Elektrophysiologie und Histologie im SOD1G93A Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose

» Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schreiber, Stefanie (Prof.), Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; Grothe, Claudia (Prof. Dr.) Institut für Neuroanatomie und Zellbiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.) Institut für Neuroanatomie und Zellbiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Von der Ätiologie zur Therapie von neurodegenerativen Taupathien und Synucleinopathien

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: ; Wegner, Florian (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Osmanovic, Alma (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Krey, Lea Farina Magdalena (Dr.); Kooperationspartner: Richter-Assensio, Franziska, Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; Kalinke, Ulrich, Twincore, Hannover, Deutschland; Krause, Olaf (PD Dr.) Institut für Allgemeinmedizin und Palliativmedizin, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Young Academy- PRACTIS (PRogram of hAnnover medical school for Clinican scienTISts)

» Projektleitung: Große, Gerrit Maximilian (Dr.); Kooperationspartner: Bode-Böger, Stefanie M. (Prof. Dr. Dr), Institut für Klinische Pharmakologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; Bavendiek, Udo (Prof. Dr.) Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Widder, Julian (Prof. Dr.) Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Bengel, Frank Michael (Prof. Dr.) Klinik für Nuklearmedizin, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Abo-Rady M, Kalmbach N, Pal A, Schludi C, Janosch A, Richter T, Freitag P, Bickle M, Kahlert AK, Petri S, Stefanov S, Glass H, Staege S, Just W, Bhatnagar R, Edbauer D, Hermann A, Wegner F, Sterneckert JL. Knocking out C9ORF72 Exacerbates Axonal Trafficking Defects Associated with Hexanucleotide Repeat Expansion and Reduces Levels of Heat Shock Proteins. Stem Cell.Reports 2020;14(3):390-405

Abrahamyan S, Eberspächer B, Hoshi MM, Aly L, Luessi F, Groppa S, Klotz L, Meuth SG, Schroeder C, Grüter T, Tackenberg B, Paul F, Then-Bergh F, Kümpfel T, Weber F, Stangel M, Bayas A, Wildemann B, Heesen C, Zettl U, Warnke C, Antony G, Hessler N, Wiendl H, Bittner S, Hemmer B, Gold R, Salmen A, Ruprecht K, German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS), Other members of the KKNMS that acted as collaborators in this study. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. J.Neurol. Neurosurg.Psychiatry. 2020;91(7):681-686

Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC, THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Prevention of Disabling Stroke: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020;

Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC, THALES Steering Committee and Investigators*. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. Stroke 2020;51(12):3504-3513

Barc K, Szacka K, Nieporecki K, de Carvalho M, Gromicho M, Grosskreutz J, Petri S, Rödiger A, Steinbach R, Uysal H, Kuzma-Kozakiewicz M. Emotional Lability at Disease Onset Is an Independent Prognostic Factor of Faster Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Aging Dis 2020;11(5):1021-1028

Bensmail D, Wissel J, Laffont I, Simon O, Scheschonka A, Flatau-Baque B, Dressler D, Simpson DM. Efficacy of incobotulinumtoxinA for the treatment of adult lower-limb post-stroke spasticity, including pes equinovarus. Ann.Phys.Rehabil.Med. 2020;

Bertram M, Warren CV, Lange F, Seer C, Steinke A, Wegner F, Schrader C, Dressler D, Dengler R, Kopp B. Dopaminergic modulation of novelty repetition in Parkinson's disease: A study of P3 event-related brain potentials. Clin. Neurophysiol. 2020;131(12):2841-2850

Beyer L, Nitschmann A, Barthel H, van Eimeren T, Unterrainer M, Sauerbeck J, Marek K, Song M, Palleis C, Respondek G, Hammes J, Barbe MT, Onur O, Jessen F, Saur D, Schroeter ML, Rumpf JJ, Rullmann M, Schildan A, Patt M, Neumaier B, Barret O, Madonia J, Russell DS, Stephens AW, Roeber S, Herms J, Bötzel K, Levin J, Classen J, Höglinger GU, Bartenstein P, Villemagne V, Drzezga A, Seibyl J, Sabri O, Brendel M. Early-phase [(18)F]PI-2620 tau-PET imaging as a surrogate marker of neuronal injury. Eur.J.Nucl. Med.Mol.Imaging 2020;47(12):2911-2922

Biechele G, Franzmeier N, Blume T, Ewers M, Luque JM, Eckenweber F, Sacher C, Beyer L, Ruch-Rubinstein F, Lindner S, Gildehaus FJ, von Ungern-Sternberg B, Cumming P, Bartenstein P, Rominger A, Höglinger GU, Herms J, Brendel M. Glial activation is moderated by sex in response to amyloidosis but not to tau pathology in mouse models of neurodegenerative diseases. J.Neuroinflammation 2020;17(1):374

Binz C, Schreiber-Katz O, Kumpe M, Ranxha G, Siegler H, Wieselmann G, Petri S, Osmanovic A. An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment. J.Neurol. 2020;

Bittner S, Steffen F, Uphaus T, Muthuraman M, Fleischer V, Salmen A, Luessi F, Berthele A, Klotz L, Meuth SG, Bayas A, Paul F, Hartung HP, Linker R, Heesen C, Stangel M, Wildemann B, Then Bergh F, Tackenberg B, Kuempfel T, Weber F, Zettl UK, Ziemann U, Tumani H, Groppa S, Mühlau M, Lukas C, Hemmer B, Wiendl H, Gold R, Zipp F, KKNMS consortium. Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: A longitudinal multicentre cohort study. EBioMedicine 2020;56:102807

Brendel M, Barthel H, van Eimeren T, Marek K, Beyer L, Song M, Palleis C, Gehmeyr M, Fietzek U, Respondek G, Sauerbeck J, Nitschmann A, Zach C, Hammes J, Barbe MT, Onur O, Jessen F, Saur D, Schroeter ML, Rumpf JJ, Rullmann M, Schildan A, Patt M, Neumaier B, Barret O, Madonia J, Russell DS, Stephens A, Roeber S,

Herms J, Bötzel K, Classen J, Bartenstein P, Villemagne V, Levin J, Höglinger GU, Drzezga A, Seibyl J, Sabri O. Assessment of 18F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. JAMA Neurol. 2020;77(11):1408-1419

Buchert R, Dirks M, Schütze C, Wilke F, Mamach M, Wirries AK, Pflugrad H, Hamann L, Langer LBN, Wetzel C, Lukacevic M, Polyak A, Kessler M, Petrusch C, Bengel FM, Geworski L, Rupprecht R, Weissenborn K, Ross TL, Berding G. Reliable quantification of (18) F-GE-180 PET neuroinflammation studies using an individually scaled population-based input function or late tissue-to-blood ratio. Eur.J.Nucl. Med.Mol.Imaging 2020;47(12):2887-2900

Butryn M, Neumann J, Rolfes L, Bartels C, Wattjes MP, Mahmoudi N, Seeliger T, Konen FF, Thiele T, Witte T, Meuth SG, Skripuletz T, Pawlitzki M. Clinical, Radiological, and Laboratory Features of Spinal Cord Involvement in Primary Sjogren's Syndrome. J.Clin.Med. 2020;9(5):

Chakroun T, Evsyukov V, Nykänen NP, Höllerhage M, Schmidt A, Kamp F, Ruf VC, Wurst W, Rösler TW, Höglinger GU. Alpha-synuclein fragments trigger distinct aggregation pathways. Cell.Death Dis. 2020;11(2):84

de Araujo LS, Pessler K, Sühs KW, Novoselova N, Klawonn F, Kuhn M, Kaever V, Müller-Vahl K, Trebst C, Skripuletz T, Stangel M, Pessler F. Phosphatidylcholine PC ae C44:6 in cerebrospinal fluid is a sensitive biomarker for bacterial meningitis. J.Transl.Med. 2020;18(1):9

Derlin T, Schultze-Florey C, Werner RA, Möhn N, Skripuletz T, David S, Beutel G, Eder M, Ross TL, Bengel FM, Ganser A, Koenecke C. (18)F-FDG PET/CT of off-target lymphoid organs in CD19-targeting chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Ann.Nucl.Med. 2021;35(1):132-138

Diekmann K, Kuzma-Kozakiewicz M, Piotrkiewicz M, Gromicho M, Grosskreutz J, Andersen PM, de Carvalho M, Uysal H, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, Körner S. Impact of comorbidities and co-medication on disease onset and progression in a large German ALS patient group. J.Neurol. 2020;267(7):2130-2141

Dressler D, Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy in the SARS-CoV-2 pandemic: patient perceptions from a German cohort. J.Neural Transm.(Vienna) 2020;127(9):1271-1274

Eckenweber F, Medina-Luque J, Blume T, Sacher C, Biechele G, Wind K, Deussing M, Briel N, Lindner S, Boening G, von Ungern-Sternberg B, Unterrainer M, Albert NL, Zwergal A, Levin J, Bartenstein P, Cumming P, Rominger A, Höglinger GU, Herms J, Brendel M. Longitudinal TSPO expression in tau transgenic P301S mice predicts increased tau accumulation and deteriorated spatial learning. J.Neuroinflammation 2020;17(1):208

Engel S, Graetz C, Salmen A, Muthuraman M, Toenges G, Ambrosius B, Bayas A, Berthele A, Heesen C, Klotz L, Kümpfel T, Linker RA, Meuth SG, Paul F, Stangel M, Tackenberg B, Then Bergh F, Tumani H, Weber F, Wildemann B, Zettl UK, Antony G, Bittner S, Groppa S, Hemmer B, Wiendl H, Gold R, Zipp F, Lill CM, Luessi F, German Competence Network of Multiple Sclerosis. Is APOE epsilon4 associated with cognitive performance in early MS?. Neurol. Neuroimmunol.Neuroinflamm 2020;7(4):

Fheodoroff K, Rekand T, Medeiros L, Kossmehl P, Wissel J, Bensmail D, Scheschonka A, Flatau-Baque B, Simon O, Dressler D, Simpson DM. Quality of life in subjects with upper- and lower-limb spasticity treated with incobotulinumtoxinA. Health.Qual.Life.Outcomes 2020;18(1):51

Fu T, Klietz M, Nösel P, Wegner F, Schrader C, Höglinger GU, Dadak M, Mahmoudi N, Lanfermann H, Ding XQ. Brain Morphological Alterations Are Detected in Early-Stage Parkinson's Disease with MRI Morphometry. J.Neuroimaging 2020;30(6):786-792

Gabriel MM, Kircheis G, Hardtke S, Markwardt D, Buggisch P, Mix H, Grüngreiff K, Welzel TM, Kalsch J, Hartmann H, Gerbes AL, Karpowitz MV, Seeliger B, Wedemeyer H, Weissenborn K, HepNet HE-Register Study Group. Risk of recurrent hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a German registry study. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 2020;

Gasperi C, Andlauer TFM, Keating A, Knier B, Klein A, Pernpeintner V, Lichtner P, Gold R, Zipp F, Then Bergh F, Stangel M, Tumani H, Wildemann B, Wiendl H, Bayas A, Kümpfel T, Zettl UK, Linker RA, Ziemann U, Knop M, Warnke C, Friese MA, Paul F, Tackenberg B, Berthele A, Hemmer B. Genetic determinants of the humoral immune response in MS. Neurol. Neuroimmunol.Neuroinflamm 2020;7(5):

Gingele S, Henkel F, Heckers S, Moellenkamp TM, Hümmert MW, Skripuletz T, Stangel M, Gudi V. Delayed Demyelination and Impaired Remyelination in Aged Mice in the Cuprizone Model. Cells 2020;9(4):

Gingele S, Pul R, Sardari M, Borbor M, Henkel F, Moellenkamp TM, Gudi V, Happle C, Grychtol R, Habener A, Hansen G, Hermann DM, Stangel M, Kleinschnitz C, Skuljec J. FoxP3 deficiency causes no inflammation or neurodegeneration in the murine brain. J.Neuroimmunol. 2020;342:577216

Greten S, Müller-Funogea JI, Wegner F, Höglinger GU, Simon N, Junius-Walker U, Gerbel S, Krause O, Klietz M. Drug safety profiles in geriatric patients with Parkinson's disease using the FORTA (Fit fOR The Aged) classification: results from a mono-centric retrospective analysis. J.Neural Transm.(Vienna) 2020;

Grimm MJ, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, Giese A, Grossman M, Irwin DJ, Pantelyat A, Rajput A, Roeber S, van Swieten JC, Troakes C, Meissner WG, Nilsson C, Piot I, Compta Y, Rowe JB, Höglinger GU, Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group. Clinical Conditions"Suggestive of Progressive Supranuclear Palsy"-Diagnostic Performance. Mov.Disord. 2020;35(12):2301-2313

Gromicho M, Figueiral M, Uysal H, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Pinto S, Petri S, Madeira S, Swash M, de Carvalho M. Spreading in ALS: The relative impact of upper and lower motor neuron involvement. Ann. Clin.Transl.Neurol. 2020;7(7):1181-1192

Grosse GM, Bauer C, Kopp B, Schrader C, Osmanovic A. Identification of a rare SEPT9 variant in a family with autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. BMC Med.Genet. 2020;21(1):45

Grosse GM, Sieweke JT, Biber S, Ziegler NL, Gabriel MM, Schuppner R, Worthmann H, Bavendiek U, Weissenborn K. Nonstenotic Carotid Plaque in Embolic Stroke of Undetermined Source: Interplay of Arterial and Atrial Disease. Stroke 2020;51(12):3737-3741

Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Weiler M, Ziegler A, Kuttler J, Koch JC, Schneider I, Wunderlich G, Schloss N, Lehmann HC, Cordts I, Deschauer M, Lingor P, Kamm C, Stolte B, Pietruck L, Totzeck A, Kizina K, Mönninghoff C, von Velsen O, Ose C, Reichmann H, Forsting M, Pechmann A, Kirschner J, Ludolph AC, Hermann A, Kleinschnitz C. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol. 2020;19(4):317-325

Han X, Wu P, Alberts I, Zhou H, Yu H, Bargiotas P, Yakushev I, Wang J, Höglinger G, Förster S, Bassetti C, Oertel W, Schwaiger M, Huang SC, Cumming P, Rominger A, Jiang J, Zuo C, Shi K. Characterizing the heterogeneous metabolic progression in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neuroimage Clin. 2020;27:102294

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L, ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N.Engl.J.Med. 2020;383(6):546-557

Heitmann H, Haller B, Tiemann L, Mühlau M, Berthele A, Tölle TR, Salmen A, Ambrosius B, Bayas A, Asseyer S, Hartung HP, Heesen C, Stangel M, Wildemann B, Haars S, Groppa S, Luessi F, Kümpfel T, Nischwitz S, Meuth SG, Klotz L, Linker RA, Zettl UK, Ziemann U, Tumani H, Tackenberg B, Zipp F, Wiendl H, Gold R, Hemmer B, Ploner M, German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS). Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. Pain 2020;161(4):787-796

Hensiek N, Schreiber F, Wimmer T, Kaufmann J, Machts J, Fahlbusch L, Garz C, Vogt S, Prudlo J, Dengler R, Petri S, Nestor PJ, Vielhaber S, Schreiber S. Sonographic and 3T-MRI-based evaluation of the tongue in ALS. Neuroimage Clin. 2020;26:102233

Hopfner F, Mueller SH, Szymczak S, Junge O, Tittmann L, May S, Lohmann K, Grallert H, Lieb W, Strauch K, Müller-Nurasyid M, Berger K, Schormair B, Winkelmann J, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Maetzler W, Berg D, Kasten M, Klein C, Höglinger GU, Gasser T, Deuschl G, Franke A, Krawczak M, Dempfle A, Kuhlenbäumer G. Private variants in PRKN are associated with late-onset Parkinson's disease. Parkinsonism Relat.Disord. 2020;75:24-26

Hopfner F, Mueller SH, Szymczak S, Junge O, Tittmann L, May S, Lohmann K, Grallert H, Lieb W, Strauch K, Müller-Nurasyid M, Berger K, Schormair B, Winkelmann J, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Maetzler W, Berg D, Kasten M, Klein C, Höglinger GU, Gasser T, Deuschl G, Franke A, Krawczak M, Dempfle A, Kuhlenbäumer G. Rare Variants in Specific Lysosomal Genes Are Associated With Parkinson's Disease. Mov.Disord. 2020;35(7):1245-1248

Iankova V, Respondek G, Saranza G, Painous C, Camara A, Compta Y, Aiba I, Balint B, Giagkou N, Josephs KA, Otsuki M, Golbe LI, Bhatia KP, Stamelou M, Lang AE, Höglinger GU, Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Video-tutorial for the Movement Disorder Society criteria for progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat.Disord. 2020;78:200-203

Jabbari E, Koga S, Valentino RR, Reynolds RH, Ferrari R, Tan MMX, Rowe JB, Dalgard CL, Scholz SW, Dickson DW, Warner TT, Revesz T, Höglinger GU, Ross OA, Ryten M, Hardy J, Shoai M, Morris HR, PSP Genetics Group. Genetic determinants of survival in progressive supranuclear palsy: a genome-wide association study. Lancet Neurol. 2021;20(2):107-116

Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, Korporal-Kuhnke M, Hümmert MW, Ringelstein M, Rommer PS, Ayzenberg I, Ruprecht K, Klotz L, Asgari N, Zrzavy T, Höftberger R, Tobia R, Buttmann M, Fechner K, Schanda K, Weber M, Asseyer S, Haas J, Lechner C, Kleiter I, Aktas O, Trebst C, Rostasy K, Reindl M, Kümpfel T, Paul F, Wildemann B, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. J.Neuroinflammation 2020;17(1):261

Jecmenica Lukic M, Kurz C, Respondek G, Grau-Rivera O, Compta Y, Gelpi E, Troakes C, Barcelona Brain Bank collaborative group tMePsg, van Swieten JC, Giese A, Roeber S, Arzberger T, Höglinger G. Copathology in Progressive Supranuclear Palsy: Does It Matter?. Mov.Disord. 2020;35(6):984-993

Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N.Engl.J.Med. 2020;383(3):207-217

Kaddatz H, Joost S, Nedelcu J, Chrzanowski U, Schmitz C, Gingele S, Gudi V, Stangel M, Zhan J, Santrau E, Greiner T, Frenz J, Müller-Hilke B, Müller M, Amor S, van der Valk P, Kipp M. Cuprizone-induced demyelination triggers a CD8-pronounced T cell recruitment. Glia 2021;69(4):925-942

Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Abraham A, Althaus K, Becks G, Berrouschot J, Berthel J, Bode FJ, Burghaus L, Cangür H, Daffertshofer M, Edelbusch S, Eggers J, Gerlach R, Gröschel K, Grosse-Dresselhaus F, Günther A, Haase CG, Haensch CA, Harloff A, Heckmann JG, Held V, Hieber M, Kauert A, Kern R, Kerz T, Köhrmann M, Kraft P, Kühnlein P, Latta J, Leinisch E, Lenz A, Leithner C, Neumann-Haefelin T, Mäurer M, Müllges W, Nolte CH, Obermann M, Partowi S, Patzschke P, Poli S, Pulkowski U, Purrucker J, Rehfeldt T, Ringleb PA, Röther J, Rossi R, El-Sabassy H, Sauer O, Schackert G, Schäfer N, Schellinger PD, Schneider A, Schuppner R, Schwab S, Schwarte O, Seitz RJ, Senger S, Shah YP, Sindern E, Sparenberg P, Steiner T, Szabo K, Urbanek C, Sarnowksi BV, Weissenborn K, Wienecke P, Witt K, Wruck R, Wunderlich S. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. Int.J.Stroke 2020;15(6):609-618

Klietz M, Berndt JM, Wegner F, Schneider N, Höglinger GU, Eggers C, Stiel S. Consensus-Based Recommendations for Advance Directives of People with Parkinson's Disease in Regard to Typical Complications by German Movement Disorder Specialists. J.Clin.Med. 2020;9(2):E449 [pii]

Klietz M, Drexel SC, Schnur T, Lange F, Groh A, Paracka L, Greten S, Dressler D, Höglinger GU, Wegner F. Mindfulness and Psychological Flexibility are Inversely Associated with Caregiver Burden in Parkinson's Disease. Brain Sci. 2020;10(2):

Klietz M, Schnur T, Drexel SC, Lange F, Paracka L, Huber MK, Dressler D, Höglinger GU, Wegner F. Alexithymia Is Associated with Reduced Quality of Life and Increased Caregiver Burden in Parkinson's Disease. Brain Sci. 2020;10(6):

Klietz M, Schnur T, Drexel S, Lange F, Tulke A, Rippena L, Paracka L, Dressler D, Höglinger GU, Wegner F. Association of Motor and Cognitive Symptoms with Health-Related Quality of Life and Caregiver Burden in a German Cohort of Advanced Parkinson's Disease Patients. Parkinsons Dis. 2020;2020:

Konen FF, Wurster U, Witte T, Jendretzky KF, Gingele S, Tumani H, Sühs KW, Stangel M, Schwenkenbecher P, Skripuletz T. The Impact of Immunomodulatory Treatment on Kappa Free Light Chains as Biomarker in Neuroinflammation. Cells 2020;9(4):

Kopp B, Steinke A, Visalli A. Cognitive flexibility and N2/P3 event-related brain potentials. Sci.Rep. 2020;10(1):9859

Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Respondek G, Lee EB, Coughlin D, Giese A, Grossman M, Kurz C, McMillan CT, Gelpi E, Compta Y, van Swieten JC, Laat LD, Troakes C, Al-Sarraj S, Robinson JL, Roeber S, Xie SX, Lee VM, Trojanowski JQ, Höglinger GU. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol. 2020;140(2):99-119

Kumar R, Donakonda S, Müller SA, Bötzel K, Höglinger GU, Koeglsperger T. FGF2 Affects Parkinson's Disease-Associated Molecular Networks Through Exosomal Rab8b/Rab31. Front.Genet. 2020;11:572058

Kumar R, Donakonda S, Müller SA, Lichtenthaler SF, Bötzel K, Höglinger GU, Koeglsperger T. Basic Fibroblast Growth Factor 2-Induced Proteome Changes Endorse Lewy Body Pathology in Hippocampal Neurons. iScience 2020;23(8):101349

Kumar R, Tang Q, Müller SA, Gao P, Mahlstedt D, Zampagni S, Tan Y, Klingl A, Bötzel K, Lichtenthaler SF, Höglinger GU, Koeglsperger T. Fibroblast Growth Factor 2-Mediated Regulation of Neuronal Exosome Release Depends on VAMP3/Cellubrevin in Hippocampal Neurons. Adv.Sci.(Weinh) 2020;7(6):1902372

Kutschenko A, Klietz M, Paracka L, Kollewe K, Schulte-Sutum A, Janssen T, Schrader C, Wegner F, Dressler D. Dysphagia in cervical dystonia patients receiving optimised botulinum toxin therapy: a single-center retrospective cohort study. J.Neural Transm.(Vienna) 2020;127(8):1161-1165

Lewis RA, Cornblath DR, Hartung HP, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, Durn BL, Bril V, Merkies ISJ, Bassett P, Cleasby A, van Schaik IN, PATH study group. Placebo effect in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: The PATH study and a systematic review. J.Peripher.Nerv.Syst. 2020;25(3):230-237

Liao C, Sarayloo F, Rochefort D, Houle G, Akcimen F, He Q, Laporte AD, Spiegelman D, Poewe W, Berg D, Müller S, Hopfner F, Deuschl G, Kuhlenbaeumer G, Rajput A, Dion PA, Rouleau GA. Multiomics Analyses Identify Genes and Pathways Relevant to Essential Tremor. Mov.Disord. 2020;35(7):1153-1162

Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, Meyer T, Petri S, Hermann A, Emmer A, Grosskreutz J, Grehl T, Zeller D, Boentert M, Schrank B, Prudlo J, Winkler AS, Gorbulev S, Roselli F, Schuster J, Dupuis L, LIPCAL-ALS Study Group. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ann.Neurol. 2020;87(2):206-216

Luo Y, Möhn N, Al-Mekhlafi A, Schuchardt S, Skripuletz T, Sühs W, Pessler F, Stangel M. Targeted metabolomic profiling of cerebrospinal fluid from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. PLoS One 2020;15(11):e0242321

Machts J, Keute M, Kaufmann J, Schreiber S, Kasper E, Petri S, Prudlo J, Vielhaber S, Schoenfeld MA. Longitudinal clinical and neuroanatomical correlates of memory impairment in motor neuron disease. Neuroimage Clin. 2021;29:102545

Möhn N, Luo Y, Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Ladwig A, Warnke C, Meuth SG, Wiendl H, Gross CC, Schröder C, Haghikia A, Stangel M. Cerebrospinal fluid analysis in 108 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Fluids Barriers CNS 2020;17(1):65

Möhn N, Mahjoub S, Gutzmer R, Satzger I, Beutel G, Ivanyi P, Golpon H, Wattjes MP, Stangel M, Skripuletz T. Diagnosis and Differential Diagnosis of Neurological Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J.Oncol. 2020;2020:

Möhn N, Pul R, Kleinschnitz C, Prüss H, Witte T, Stangel M, Skripuletz T. Implications of COVID-19 Outbreak on Immune Therapies in Multiple Sclerosis Patients-Lessons Learned From SARS and MERS. Front.Immunol. 2020;11:1059

Moschny N, Jahn K, Maier HB, Khan AQ, Ballmaier M, Liepach K, Sack M, Skripuletz T, Bleich S, Frieling H, Neyazi A. Electroconvulsive therapy, changes in immune cell ratios, and their association with seizure quality and clinical outcome in depressed patients. Eur. Neuropsychopharmacol. 2020;36:18-28

Müller-Vahl KR, Bindila L, Lutz B, Musshoff F, Skripuletz T, Baumgaertel C, Sühs KW. Cerebrospinal fluid endocannabinoid levels in Gilles de la Tourette syndrome. Neuropsychopharmacology 2020;45(8):1323-1329

Murphy LB, Schreiber-Katz O, Rafferty K, Robertson A, Topf A, Willis TA, Heidemann M, Thiele S, Bindoff L, Laurent JP, Lochmüller H, Mathews K, Mitchell C, Stevenson JH, Vissing J, Woods L, Walter MC, Straub V. Global FKRP Registry: observations in more than 300 patients with Limb Girdle Muscular Dystrophy R9. Ann.Clin.Transl.Neurol. 2020;7(5):757-766

Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, Schmedt N, Galetzka W, Berkemeier F, Tackenberg B, Stangel M. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. PLoS One 2020;15(5):e0231846

Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, Müschen L, Binz C, Wiehler F, Paracka L, Körner S, Kollewe K, Petri S, Schreiber-Katz O. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. J.Neurol. 2020;267(8):2398-2407

Osmanovic A, Widjaja M, Förster A, Weder J, Wattjes MP, Lange I, Sarikidi A, Auber B, Raab P, Christians A, Preller M, Petri S, Weber RG. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. J.Neurol. 2020;267(9):2732-2743

Osmanovic A, Wieselmann G, Mix L, Siegler HA, Kumpe M, Ranxha G, Wurster CD, Steinke A, Ludolph AC, Kopp B, Lule D, Petri S, Schreiber-Katz O. Cognitive Performance of Patients with Adult 5q-Spinal Muscular Atrophy and with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Brain Sci. 2020;11(1):

Ostkamp P, Salmen A, Pignolet B, Görlich D, Andlauer TFM, Schulte-Mecklenbeck A, Gonzalez-Escamilla G, Bucciarelli F, Gennero I, Breuer J, Antony G, Schneider-Hohendorf T, Mykicki N, Bayas A, Then Bergh F, Bittner S, Hartung HP, Friese MA, Linker RA, Luessi F, Lehmann-Horn K, Mühlau M, Paul F, Stangel M, Tackenberg B, Tumani H, Warnke C, Weber F, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Müller-Myhsok B, Kümpfel T, Klotz L, Meuth SG, Zipp F, Hemmer B, Hohlfeld R, Brassat D, Gold R, Gross CC, Lukas C, Groppa S, Loser K, Wiendl H, Schwab N, German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS) and the BIONAT Network. Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2021;118(1):

Palleis C, Sauerbeck J, Beyer L, Harris S, Schmitt J, Morenas-Rodriguez E, Finze A, Nitschmann A, Ruch-Rubinstein F, Eckenweber F, Biechele G, Blume T, Shi Y, Weidinger E, Prix C, Bötzel K, Danek A, Rauchmann BS, Stöcklein S, Lindner S, Unterrainer M, Albert NL, Wetzel C, Rupprecht R, Rominger A, Bartenstein P, Herms J, Perneczky R, Haass C, Levin J, Höglinger GU, Brendel M. In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies. Mov.Disord. 2020;

Pan H, Steixner-Kumar AA, Seelbach A, Deutsch N, Ronnenberg A, Tapken D, von Ahsen N, Mitjans M, Worthmann H, Trippe R, Klein-Schmidt C, Schopf N, Rentzsch K, Begemann M, Wienands J, Stöcker W, Weissenborn K, Hollmann M, Nave KA, Luhder F, Ehrenreich H. Multiple inducers and novel roles of autoantibodies against the obligatory NMDAR subunit NR1: a translational study from chronic life stress to brain injury. Mol.Psychiatry 2020;

Pannewitz-Makaj K, Wurster U, Jendretzky KF, Gingele S, Sühs KW, Stangel M, Skripuletz T, Schwenkenbecher P. Evidence of Oligoclonal Bands Does Not Exclude Non-Inflammatory Neurological Diseases. Diagnostics (Basel) 2020;11(1):

Paracka L, Wegner F, Escher C, Klietz M, de Zwaan M, Abdallat M, Saryyeva A, Krauss JK. Body Concept and Quality of Life in Patients with Idiopathic Dystonia. Brain Sci. 2020;10(8):E488 [pii]

Pekrul M, Seer C, Lange F, Dressler D, Kopp B. Flanker Task Performance in Isolated Dystonia (Blepharospasm): A Focus on Sequential Effects. Brain Sci. 2020;10(2):

Pereira M, Gromicho M, Henriques A, Pronto-Laborinho AC, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Petri S, Uysal H, Swash M, de Carvalho M. Cardiovascular comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis. J.Neurol.Sci. 2020;

Pflugrad H, Nösel P, Ding X, Schmitz B, Lanfermann H, Barg-Hock H, Klempnauer J, Schiffer M, Weissenborn K. Brain function and metabolism in patients with long-term tacrolimus therapy after kidney transplantation in comparison to patients after liver transplan-

tation. PLoS One 2020;15(3):e0229759

Piot I, Schweyer K, Respondek G, Stamelou M, DescribePSP study group, ProPSP study group, MDS-endorsed PSP study group, Sckopke P, Schenk T, Goetz CG, Stebbins GT, Höglinger GU. The Progressive Supranuclear Palsy Clinical Deficits Scale. Mov.Disord. 2020;35(4):650-661

Reichmann H, Lees A, Rocha JF, Magalhaes D, Soares-da-Silva P, OPTIPARK investigators. Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. Transl.Neurodegener 2020;9(1):9

Sailani MR, Jahanbani F, Abbott CW, Lee H, Zia A, Rego S, Winkelmann J, Hopfner F, Khan TN, Katsanis N, Müller SH, Berg D, Lyman KM, Mychajliw C, Deuschl G, Bernstein JA, Kuhlenbäumer G, Snyder MP. Candidate variants in TUB are associated with familial tremor. PLoS Genet. 2020;16(9):e1009010

Schijven D, Stevelink R, McCormack M, van Rheenen W, Luykx JJ, Koeleman BPC, Veldink JH, Project MinE ALS GWAS Consortium, International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Analysis of shared common genetic risk between amyotrophic lateral sclerosis and epilepsy. Neurobiol.Aging 2020;92:153.e1-153.e5

Schönfelder E, Osmanovic A, Müschen LH, Petri S, Schreiber-Katz O. Costs of illness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a cross-sectional survey in Germany. Orphanet J.Rare Dis. 2020;15(1):149

Schreiber F, Garz C, Heinze HJ, Petri S, Vielhaber S, Schreiber S. Textural markers of ultrasonographic nerve alterations in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2020;62(5):601-610

Seeliger T, Bönig L, Witte T, Thiele T, Lesinski-Schiedat A, Stangel M, Lenarz T, Prenzler NC, Skripuletz T. Hearing dysfunction in patients with Neuro-Sjogren: a cross-sectional study. Ann.Transl.Med. 2020;8(17):1069-20-1856

Seeliger T, Jacobsen L, Hendel M, Bönig L, Kristian Prenzler NK, Thiele T, Ernst D, Witte T, Stangel M, Kopp B, Skripuletz T. Cognitive impairment in patients with Neuro-Sjogren. Ann.Clin.Transl.Neurol. 2020;7(8):1352-1359

Senderek J, Lassuthova P, Kabzinska D, Abreu L, Baets J, Beetz C, Braathen GJ, Brenner D, Dalton J, Dankwa L, Deconinck T, De Jonghe P, Dräger B, Eggermann K, Ellis M, Fischer C, Stojkovic T, Herrmann DN, Horvath R, Hoyer H, Iglseder S, Kennerson M, Kinslechner K, Kohler JN, Kurth I, Laing NG, Lamont PJ, Wolfgang NL, Ludolph A, Marques WJ, Nicholson G, Ong R, Petri S, Ravenscroft G, Rebelo A, Ricci G, Rudnik-Schoneborn S, SchirmacheröA, Schlotter-Weigel B, Schoels L, Schule R, Synofzik M, Francüu B, Strom TM, Wagner J, Walk D, Wanschitz J, Weinmann D, Weishaupt J, Wiessner M, Windhager R, Young P, Züchner S, Toegel S, Seeman P, Kochanski A, Auer-Grumbach M. The genetic landscape of axonal neuropathies in the middle-aged and elderly: Focus on MME. Neurology 2020;95(24):e3163-e3179

Sieweke JT, Pfeffer TJ, Biber S, Chatterjee S, Weissenborn K, Grosse GM, Hagemus J, Derda AA, Berliner D, Lichtinghagen R, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Bär C, Thum T, Bavendiek U. miR-21 and NT-proBNP Correlate with Echocardiographic Parameters of Atrial Dysfunction and Predict Atrial Fibrillation. J.Clin.Med. 2020;9(4):

Siongco PRL, Rosales RL, Moore AP, Freynhagen R, Arimura K, Kanovsky P, Kaji R, Fernandez HH, Dressler D. Botulinum neurotoxin injections for muscle-based (dystonia and spasticity) and non-muscle-based (neuropathic pain) pain disorders: a meta-analytic study. J.Neural Transm.(Vienna) 2020;127(6):935-951

Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, Skripuletz T, Schmidt RE, Witte T, Jablonka A, Ernst D. Lung Involvement in Primary Sjogren's Syndrome-An Under-Diagnosed Entity. Front.Med.(Lausanne) 2020;7:332

Stahl K, Schmidt BMW, Hoeper MM, Skripuletz T, Möhn N, Beutel G, Eder M, Welte T, Ganser A, Falk CS, Koenecke C, David S. Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. J.Crit.Care 2020;57:124-129

Stauss RD, Grosse GM, Neubert L, Falk CS, Jonigk D, Kühnel MP, Gabriel MM, Schuppner R, Lichtinghagen R, Wilhelmi M, Weissenborn K, Schrimpf C. Distinct systemic cytokine networks in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Sci.Rep. 2020;10(1):21963

Steinke A, Lange F, Kopp B. Parallel model-based and model-free reinforcement learning for card sorting performance. Sci.Rep. 2020;10(1):15464

Steinke A, Lange F, Seer C, Hendel MK, Kopp B. Computational Modeling for Neuropsychological Assessment of Bradyphrenia in Parkinson's Disease. J.Clin.Med. 2020;9(4):

Steinke A, Lange F, Seer C, Petri S, Kopp B. A Computational Study of Executive Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. J.Clin.Med. 2020;9(8):

Steinke A, Kopp B. RELEX: An Excel-based software tool for sampling split-half reliability coefficients. Methods in psychology 2020;2:100023

Uysal H, Bilge U, Ilhanli N, Gromicho M, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Pinto S, Petri S, Szacka K, Nieporecki K, De Carvalho M. ALS and fertility: does ALS affect number of children patients have?. Amyotroph Lateral Scler.Frontotemporal Degener 2020;

van Gemmeren T, Schuppner R, Grosse GM, Fering J, Gabriel MM, Huber R, Worthmann H, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Early Post-Stroke Infections Are Associated with an Impaired Function of Neutrophil Granulocytes. J.Clin.Med. 2020;9(3):E872 [pii]

Vogt S, Schreiber S, Pfau G, Kollewe K, Heinze HJ, Dengler R, Petri S, Vielhaber S, Brinkers M. Dyspnea as a Fatigue-Promoting Factor in ALS and the Role of Objective Indicators of Respiratory Impairment. J.Pain Symptom Manage. 2020;60(2):430-438.e1

Walter U, Mühlenhoff C, Benecke R, Dressler D, Mix E, Alt J, Wittstock M, Dudesek A, Storch A, Kamm C. Frequency and risk factors of antibody-induced secondary failure of botulinum neurotoxin therapy. Neurology 2020;94(20):e2109-e2120

Warren C, Seer C, Lange F, Kopp B, Müller-Vahl K. Neural correlates of performance monitoring in adult patients with Gilles de la Tourette syndrome: A study of event-related potentials. Clin.Neurophysiol. 2020;131(3):597-608

Warren CV, Maraver MJ, de Luca A, Kopp B. The Effect of Transcutaneous Auricular Vagal Nerve Stimulation (taVNS) on P3 Event-Related Potentials during a Bayesian Oddball Task. Brain Sci. 2020;10(6):

Welland S, Janssen C, Ringe KI, Höglinger G, Manns MP, Mederacke I. Massivste epigastrische Schmerzen bei einem 59-jährigen Patienten. Internist (Berl) 2021;62(2):207-211

Wimmer T, Schreiber F, Hensiek N, Garz C, Kaufmann J, Machts J, Vogt S, Prudlo J, Dengler R, Petri S, Heinze HJ, Nestor PJ, Vielhaber S, Schreiber S. The upper cervical spinal cord in ALS assessed by cross-sectional and longitudinal 3T MRI. Sci.Rep. 2020;10(1):1783

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Zella MAS, Bartig D, Herrmann L, Respondek G, Höglinger G, Gold R, Woitalla D, Krogias C, Tönges L. Hospitalization Rates and Comorbidities in Patients with Progressive Supranuclear Palsy in Germany from 2010 to 2017. J.Clin.Med. 2020;9(8):

Übersichtsarbeiten

Dressler D. Therapeutically relevant features of botulinum toxin drugs. Toxicon 2020;175:64-68

Dressler D, Adib Saberi F, Rosales RL. Botulinum toxin therapy of dystonia. J.Neural Transm.(Vienna) 2020;

Ehrenreich H, Weissenborn K, Begemann M, Busch M, Vieta E, Miskowiak KW. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. Mol.Med. 2020;26(1):58

Gingele S, Stangel M. Emerging myelin repair agents in preclinical and early clinical development for the treatment of multiple sclerosis. Expert Opin.Investig.Drugs 2020;29(6):583-594

Grosse GM, Schwedhelm E, Worthmann H, Choe CU. Arginine Derivatives in Cerebrovascular Diseases: Mechanisms and Clinical Implications. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(5):

Hansen N, Lipp M, Vogelgsang J, Vukovich R, Zindler T, Luedecke D, Gingele S, Malchow B, Frieling H, Kühn S, Denk J, Gallinat J, Skripuletz T, Moschny N, Fiehler J, Riedel C, Wiedemann K, Wattjes MP, Zerr I, Esselmann H, Bleich S, Wilt-

fang J, Neyazi A. Autoantibody-associated psychiatric symptoms and syndromes in adults: A narrative review and proposed diagnostic approach. Brain, Behavior,&Immunity - Health 2020;9:100154

Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. Neurotherapeutics 2020;17(4):1603-1621

Hopfner F, Hoglinger GU, Kuhlenbaumer G, Pottegard A, Wod M, Christensen K, Tanner CM, Deuschl G. beta-adrenoreceptors and the risk of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2020;19(3):247-254

Kuraszkiewicz B, Goszczynska H, Podsiadly-Marczykowska T, Piotrkiewicz M, Andersen P, Gromicho M, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Petri S, Stubbendorf B, Szacka K, Uysal H, de Carvalho M. Potential Preventive Strategies for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Front.Neurosci. 2020;14:428

Möhn N, Könecke C, Skripzletz T. Neurotoxizität unter CAR-T-Zell-Therapie (CAR: chimärer Antigenrezeptor). DGNeurologie 2020;3(3):241-250

Möhn N, Konen FF, Pul R, Kleinschnitz C, Prüss H, Witte T, Stangel M, Skripuletz T. Experience in Multiple Sclerosis Patients with COVID-19 and Disease-Modifying Therapies: A Review of 873 Published Cases. J.Clin.Med. 2020;9(12):

Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, Panicker JN, Seppi K, Wenning GK, Members of the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. Can Autonomic Testing and Imaging Contribute to the Early Diagnosis of Multiple System Atrophy? A Systematic Review and Recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. Mov.Disord.Clin.Pract. 2020;7(7):750-762

Steinke A, Kopp B. Toward a Computational Neuropsychology of Cognitive Flexibility. Brain Sci. 2020;10(12):

Buchbeiträge, Monografien

Seifert R, Stangel M. Pharmakologische Behandlung der multiplen Sklerose. In: Schwabe Ulrich;Ludwig,Wolf Dieter[Hrsg.]: Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin, Heidelberg: Springer , 2020. S. 653-670

Promotionen

Böckmann M (Dr. med.): Abhängigkeit der mechanischen Rekanalisationsrate und des klinischen Outcome bei akuten intrakraniellen Gefäßverschlüssen vom Gerinnungs- und Inflammationsstatus.

Chacko LP (Dr. med.): Intrathekale Synthese von Anti-Hu Antikörpern differenziert zwischen Patienten mit paraneoplastischer Neuropathie und Enzephalitis.

Gabriel MM (Dr. med.): HepNet-Register: sekundäre Prävention der hepatischen Enzephalopathie (HE-Register).

Hopp AE (Dr. med.): Zur Reversibilität der hepatischen Enzephalopathie nach Lebertransplantation = Hepatic encephalopathy is reversible in the long term after liver transplantation.

Rangnau I (Dr. med.): Analyse und Validierung von Next Generation Sequencing Daten zur Identifikation und Translation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose.

Rippena, Laura MN (Dr. med.): Measurement of burden and its associated factors within advanced Parkinson's disease caregivers in Germany.

Seegers LM (Dr. med.): Charakterisierung von bakteriellen Meningitiden mit Untersuchung des Metaboloms im Liquor cerebrospinalis im Vergleich zu anderen erregerbedingten und autoimmunvermittelten Erkrankungen des Zentralen Nervensystems.

Tulke A (Dr. med.): Palliative Versorgungssituation und Lebensqualität schwer betroffener Parkinsonpatienten.

Valizada E (Dr. med.): Welche Faktoren beeinflussen die Titration von Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel-Therapie beim fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndrom?.

Wissenschaftspreise

Klietz, Martin (Dr.): Analyse und Optimierung von Patientenverfügungen von Patienten mit Morbus Parkinson - Deutsche Parkinsongesellschaft

Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.): Gudrun Körner: DGN Posterpreis: Monitoring von Immunparametern unter Ocrelizumab Therapie

Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.): Nora Möhn: DGN Posterpreis: CAR-T-Zell-

assoziierte Neurotoxizität bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom

Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.): Stefan Gingele: DGN Posterpreis: Klinische Stabilität bei Patient*innen mit CIDP nach Umstellung von IVIg auf subcutane Immunglobuline

Sühs, Kurt-Wolfram (PD Dr.): Meret K. Huber: DGN Posterpreis: Status Epilepticus nach Umkehr-Osmose Wasser Aufnahme

Auszeichnung

Höglinger, Günter (Prof. Dr.): Standout Achievement Award, CurePSP, New York, NY, USA

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Höglinger, Günter (Prof. Dr.): CurePSP, Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied, Wissenschaftlicher Beirat; Deutsche Parkinson Gesellschaft, Deutschland, Präsident/in; Deutsche PSP Gesellschaft, Deutschland, Vorsitzende/r; Editorial Board, Neurogenetics, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Editorial Board, Parkinsonism and Related Disorders, Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied; International Movement Disorders Society, Vereinigte Staaten von Amerika, Leitung; Kommission Bewegungsstörungen, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutschland, Mitglied; Kommission Grundlagenforschung, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutschland, Mitglied; Kommission Leitlinien, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutschland, Mitglied; Kommission Neurogenetik, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutschland, Mitglied; Kompetenznetz Parkinson, Deutschland, Schatzmeister/in; Parkinson Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutschland, Koordinator; Parkinson Stiftung, Deutschland, Vorsitzende/r; Petermax Müller Stiftung, Deutschland, Vorstandsmitglied; Thiemann Stiftung, Deutschland, Mitglied

Hopfner, Franziska Johanna Marion (PD Dr.): Kommission Neurogenetik, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutschland, Beirat

Kollewe, Katja (Prof. Dr.): Arbeitskreis Botulinumtoxin der DGN e.V., Deutschland, Schatzmeister/in; Deutscher Ärztinnenbund e.V., Deutschland, 2. Vorsitzende im Vorstand der Regionalgruppe Hannover

Petri, Susanne (Prof. Dr.): Redaktionskommittee der Leitlinie "Motoneuronerkrankungen" der Deuschen Gesellschaft für Neurologie, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Scientific Panel ALS and Frontotemporal Dementia der European Academy of Neurology (EAN), Europäische Union, Mitglied; Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke, Deutschland, Mitglied; Zentrum für seltene Erkrankungen der MHH, Deutschland, Stellvertretende/r Vorsitzende/r

Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.): Annals of Translational Medicine, Hong Kong, Editorial Board – Mitglied; Cells, Schweiz, Guest Editor: Research Topic "Novel Insights on Cerebrospinal Fluid Research"; Cerebrospinal fluid Analysis in Psychiatry Consortium (CAP), Europäische Union, Mitglied; Frontiers in Neurology und Frontiers in Immunology, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; Immune Cooperative Oncology Group (ICOG), Comprehensive Cancer Center Niedersachsen (CCCN), Deutschland, Mitglied; Kommission Neuroimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Deutschland, Mitglied

Stangel, Martin (Prof. Dr.): Ärztlicher Beirat der DMSG, Deutschland; Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V., Deutschland, Vorstandsmitglied; Myelin-Netzwerk e.V., Deutschland, Vorstandsmitglied; ZSN PhD Kommission, Deutschland

Sühs, Kurt-Wolfram (PD Dr.): Frontiers in Neurology und Frontiers in Immunology, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; GENERATE e.V., Deutschland

Weißenborn, Karin (Prof. Dr.): International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, Italien; Metabolic Brain Disease, Deutschland

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. Stefan Bleich

Tel.: 0511-532 6748 • E-Mail: Bleich.Stefan@mh-hannover.de • www.mhh-psychiatrie.de

Keywords: Psychiatrie, Psychotherapie, Sozialpsychiatrie, Abhängigkeitserkrankungen, Alkoholabhängigkeit, Angststörungen, Affektive Störungen, ADHS, Arzneimittelsicherheit, Autismus, Bipolare Störungen, Biomarker, Burn Out, Cannabis-basierte Therapie, Depression, Elektrokonvulsionstherapie, Epigenetik, Essstörungen, Genetik, Glücksspielsucht, Interkulturelle Psychiatrie, Kognitive Neuropsychiatrie, Liquorverbund, Medienabhängigkeit, Mikrobiom-Forschung, Molekulare Psychiatrie, Neuroepigenetik, Neuropeptide, Neuropsychologie, Next-Generation-Sequenzierung, Nicht-invasive Hirnstimulation, Pädophilie, Personalisierte Therapie, Polypharmakotherapie, Prader-Willi-Syndrom, Präzisionsmedizin, Psychokardiologie, Psychoneuroimmunologie, Psychotherapieforschung, Schizophrenie, Sexualmedizin, Synästhesie, Syndromale Erkrankungen, Therapieresistenz, Tourette-Syndrom, Tic-Störungen, Translationale Psychiatrie, Versorgungsforschung

Forschungsprofil

Die Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie zeichnet sich durch ein breites Forschungsspektrum aus. Unter dem Leitmotiv „Precision Medicine – für jede:n Patient:in die richtige Behandlung", fokussieren sich unsere 14 Forschungsgruppen dabei insbesondere auf die Arzneimittelsicherheit, Versorgungsforschung und die Identifikation und Implementation von prädiktiven Biomarkern. Im Rahmen dieser Schwerpunkte werden zahlreiche Erkrankungsfelder adressiert, so z.B. die Schizophrenie, das Tourette-Syndrom, die Pädophilie oder das Prader-Willi-Syndrom.
Dank eines 3T-Magnetresonanztomographen (SKYRA, Förderer: BMBF) und zwei Laboratorien (Labor für Molekulare Neurowissenschaften und Labor für Kognitive Neuropsychiatrie) verfügt unsere Klinik über eine hervorragende Infrastruktur, welche die Erforschung psychischer Erkrankungen auf allen Ebenen, d.h. vom Molekül bis hin zum Verhalten, ermöglicht. Hervorzuheben sind Erfolge u.a. in den Bereichen ‚Prävention sexualisierter Übergriffigkeit' (d.h. Pädophilie oder Gewalt gegenüber Frauen), ‚Epigenetik' (z.B. in Bezug auf prädiktive Biomarker) und bezüglich der Erforschung innovativer Therapieansätze (bspw. im Bereich Tic-Störungen). Weitere Highlights stellen das erst kürzlich gegründete ‚Cerebrospinal Fluid Analysis in Psychiatry'-Konsortium (=Liquorverbund), eine neu entwickelte Methylom-Sequenzierungs-Methode und die zahlreichen Forschungsaktivitäten rund um das Thema 'SARS-CoV-2' dar. Um die Kompetitivität unserer Forschungsvorhaben zu gewährleisten und deren Anwendung in der klinischen Praxis zu fördern, sind unsere Forschungsgruppen in einer Vielzahl von (inter)nationalen Verbünden aktiv.

Die Forschungsschwerpunkte im Einzelnen:

ARZNEIMITTELSICHERHEIT

» Systematische Identifizierung/Quantifizierung Psychopharmaka-induzierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch geschulte Drug Monitore (in derzeit > 50 Kliniken; Deutschland, Österreich, Schweiz; Projekt: Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, e.V. [AMSP]; z.T. mit Fokus auf die Geriatrie [GaP-Studie])

» Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und Herstellerfirmen

VERSORGUNGSFORSCHUNG

» Entwicklung neuer Therapieangebote für die Behandlung des Tourette-Syndroms/Tic-Störungen (Studien: z.B. ONLINE-Tics, ABX-1431 Phase I-II, CANNA-Tics), der Borderline-Persönlichkeitsstörung oder affektiven Störungen (z.B. mittels Botox, Simvastatin-Add-On-Therapie [SIMCODE] oder Psychotherapie [ChangePDD])

» Intensivierte Nachsorgeangebote zur Förderung der Rückkehr an den Arbeitsplatz [RTW-PIA]

» Versorgung von besonderen Patientenkollektiven (syndromale Erkrankungen, terminale alkoholassoziierte Lebererkrankungen, geriatrische Patient:innen bei Orts-/Settingwechsel [LogO])

EPIGENETIK/BIOMARKER-FORSCHUNG

» Personalisierung der Therapie von Patient:innen mit psychischen Erkrankungen durch Identifikation prädiktiver Indikatoren zur Subphenotypisierung oder in Relation zur Responderrate der jeweiligen Therapie (SSRIs: BDNF-DNA-Methylierung als Biomarker, patentiert)

» Erforschung der Rolle der Epigenetik z.B. in Bezug auf die Pathophysiologie unterschiedlicher Erkrankungen oder hinsichtlich Relapse und Krankheitsprognose [IMAGEN, AERIAL, Leibniz AI Lab]

» Entwicklung neuer Labor-Methoden z.B. eines Whole Methylome/Panel-Sequencings auf Basis von CRISPR-Cas/Oxford Nanopore®

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Pharmakovigilanz bei gerontopsychiatrischen Patienten (GaP-Studie)

Ziel der Multicenterstudie "Pharmakovigilanz bei gerontopsychiatrischen Patienten" (GaP-Studie) war die Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Patient:innen im höheren Lebensalter, die in gerontopsychiatrischen Abteilungen stationär behandelt wurden. Durch ein Intensivmonitoring mit proaktiver Erfassung von unerwünschten Ereignissen sollte zum einen erfasst werden, wie häufig unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse (adverse event (AE) und serious adverse event (SAE)) auftreten, wie häufig sie im Zusammenhang mit verabreichten Medikamenten (adverse

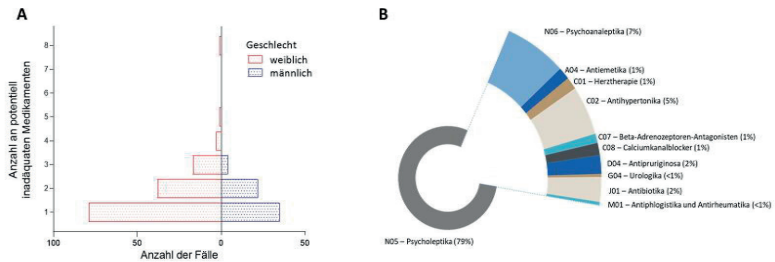


Abb. 1: Die im Rahmen der GaP-Studie tatsächlich verabreichte Medikation (IMPs und Begleitmedikation) wurde mit der Priscus-Liste (Stand: 2018) abgeglichen. Bei 200 Studienteilnehmer:innen (52,7%) wurden ein oder mehrere Wirkstoffe der Priscus-Liste eingesetzt. Obwohl mehr als die Hälfte der Betroffenen nur ein potentiell inadäquates Medikament erhielt, kam es in vielen Fällen auch zum Einsatz von mehreren potentiell inadäquaten Präparaten (M= 1,61; SD= 0,90; Md= 1; 25%-Perzentil= 1; 75%-Perzentil= 2; Min= 1; Max= 8). Die Verteilung der Anzahl der verabreichten Medikamente der Priscus-Liste ist in Grafik A dargestellt. Hinsichtlich der einzelnen ATC-Gruppen zeigte sich, dass vor allem die Psycholeptika (N05) von der Priscus-Liste sehr häufig zum Einsatz kamen (rechts, Grafik B), während in nur knapp jedem fünften Fall ein potentiell inadäquates Medikament aus einer anderen Gruppe verwendet wurde.

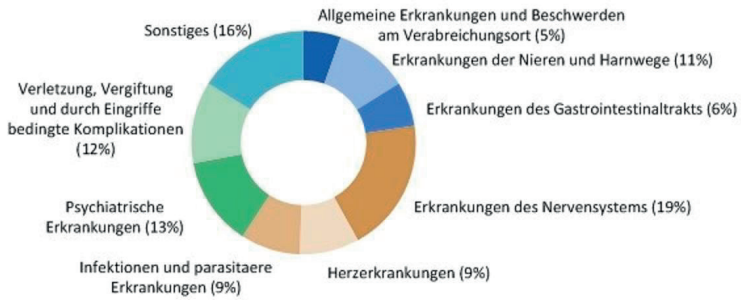


Abb. 2: Im Verlauf der Studie wurden 985 unerwünschte Ereignisse (AE) registriert, von denen 93 als schwerwiegend eingeschätzt wurden. Bei den verbleibenden 892 AE wurde in 811 Fällen mindestens ein Medikament angeschuldigt (adverse reaction, AR). Die detektierten AR verteilen sich auf die SOC (System Organ Class)-Klassen des MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Systems wie in Abbildung 2 dargestellt.

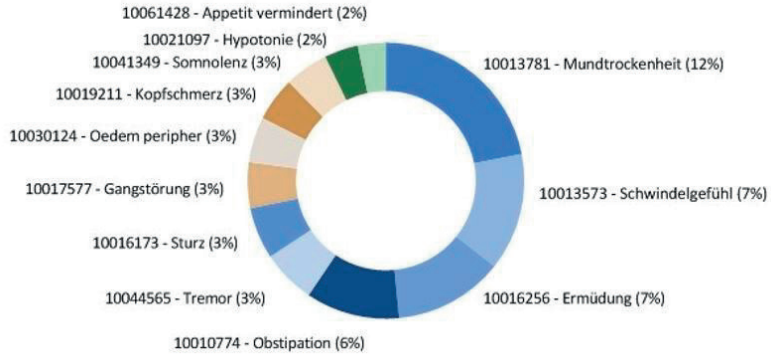


Abb. 3: In Abbildung 3 ist eine Übersicht über die Verteilung der 12 häufigsten adverse reactions (AR) dargestellt, die jeweils mehr als 1% der erfassten AR ausmachen (angegeben in PT-Codes und PT-Namen gemäß MedDRA). Diese 12 AR-Klassen stellen zusammen 52,8% aller beobachteten AR dar. Alle weiteren AR-Klassen stellen nur 1% oder weniger aller AR dar.

reaction (AR) und serious adverse reaction (SAR)) stehen, wie mit diesen Ereignissen umgegangen wird und ob es besondere Risikokonstellationen für das Auftreten schwerer UAW gibt. Im Rahmen der GaP-Studie konnten eine Reihe neuer und wesentlicher Erkenntnisse gewonnen werden:

» 18% der Studienteilnehmer:innen erlitten während des Beobachtungszeitraums ein SAE. Damit sind SAE deutlich häufiger beobachtet worden, als auf Basis der Literatur zu erwarten war (5-10%).

» Die drei unabhängigen Risikofaktoren mit dem größten Effekt (OR >2,5) waren das Vorliegen einer organischen psychischen Störung, die Behandlung mit mindestens einem Antidementivum und die Behandlung mit mindestens einem potentiell inadäquaten Medikament von der Priscus-Liste.

» In der Studienpopulation sind multiple psychiatrische und somatische Komorbiditäten ebenso die Regel wie eine Polypharmazie.

» Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer:innen wurde mit mindestens einem Nervensystem-wirksamen Medikament außerhalb von dessen zugelassener Indikation behandelt (Off-Label-Use). In knapp einem Drittel der Fälle eines Off-Label-Use war das eingesetzte Medikament Quetiapin.

» Mehr als zwei Drittel der Studienteilnehmer:innen erlitten während des Beobachtungszeitraums eine (nicht schwerwiegende) AR. In der Literatur finden sich meta-analytische Angaben in der Größenordnung von 30-40% bei vergleichbaren Studienkollektiven. Patient:innen, die mit einem Medikament der Priscus-Liste behandelt

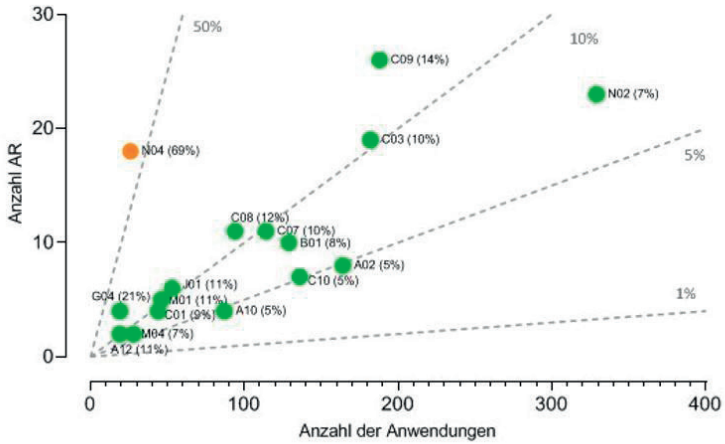


Abb. 4: Dargestellt sind die aggregierten Werte der therapeutischen Hauptgruppen, bei denen es in mindestens 5% der Anwendungsfälle zu mindestens einer adverse reaction (AR) kam. Die ATC-Gruppen N03, N05 und N06 wurden gesondert betrachtet und sind hier nicht dargestellt. Die gestrichelten Linien stellen jeweils die angegebenen Häufigkeitsgrenzen (1%, 5%, 10%, 50%) des Auftretens von AR dar. Medikamente mit grüner Markierung waren in weniger als 30% der Fälle mit einer AR assoziiert, eine orangene Markierung zeigt eine Assoziation in 30-70% der Fälle an. ATC Kodierung (Medikamente, die auf folgende Systeme/Organe wirken): A=Alimentäres System und Stoffwechsel, B=Blut und blutbildende Organe, C=Kardiovaskuläres System, G=Urogenitalsystem und Sexualhormone, J=Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, M=Muskel- und Skelettsystem, N=Nervensystem (N02=Analgetika, N04=Antiparkinsonmittel).

wurden, hatten ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten von AR. Der Einsatz von Medikamenten „in-Label" und der Verzicht auf Polypharmazie reduzierten das AR-Risiko hingegen.

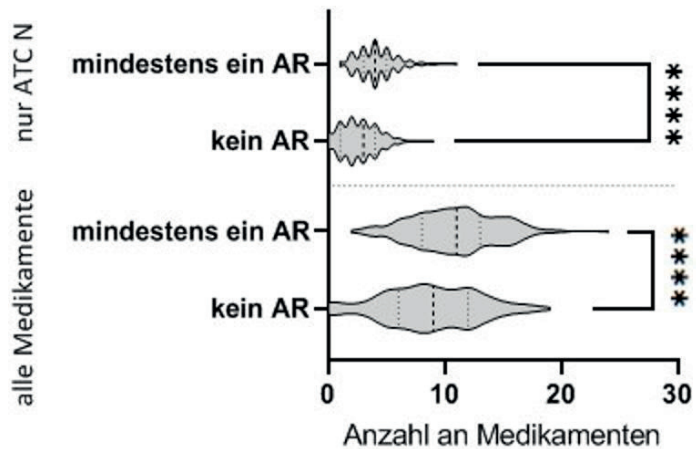


Abb. 5: Die maximale Anzahl der zeitgleich verabreichten Medikamente zeigte keine Korrelation mit der Anzahl an adverse reactions (AR). Allerdings erhielten Patient:innen, die mindestens eine AR erlitten, im Schnitt mehr Medikamente und auch mehr Medikamente zeitgleich, die auf das Nervensystem wirken (ATC Klasse N; Welch's T-Test: alle: $T(260,8)=4,995$; $p<0,0001$; ATC N: $T(282,7)=8,072$; $p<0,0001$). Es konnte keine Korrelation zwischen der Anzahl der Medikamente und der Anzahl an AR pro Patient gefunden werden.

Unerwünschte Ereignisse sind bei Patient:innen in der Gerontopsychiatrie eher die Regel als die Ausnahme. Bei dem üblichen Monitoring ohne aktives Erfragen von einzelnen Symptombereichen könnte etwa die Hälfte der tatsächlich auftretenden Ereignisse unerkannt bleiben. Bei der hohen Zahl an (schwerwiegenden) UAW (63% der Studienteilnehmer:innen erlitten eine AR, 18% eine SAR) erscheint ein intensiveres Monitoring zum Beispiel im Rahmen einer pharmakologischen Visite erforderlich. Potentiell

inadäquate Medikamente für ältere Menschen (siehe Priscus-Liste) sollten, wenn irgend möglich, vermieden werden. Insgesamt erscheint die Anzahl der zeitgleich verabreichten Medikamente als (zu) hoch – hier könnten sich interdisziplinäre geriatrische Assessments als nützlich erweisen, da in der Regel nur im interdisziplinären Kontext Medikamente aus verschiedenen Fachdisziplinen kritisch überprüft und ggf. abgesetzt werden können. Generell sollte die Pharmakotherapie bei Patient:innen mit organischen psychischen Störungen zurückhaltender eingesetzt werden, da hier ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Ereignisse besteht. Auch sollte zumindest bei fortgeschrittenen dementiellen Syndromen eine sorgfältige Nutzen-Risiken-Bewertung bezüglich des Einsatzes von Antidementiva erfolgen.

» Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Toto, Sermin (Dr.), Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e.V., Deutschland; Kropp, Stefan, Asklepios Fachkrankenhaus Lübben, Lübben, Deutschland und Asklepios Fachkrankenhaus Teupitz, Teupitz, Deutschland; Baumgärtner, Jessica, Bezirkskrankenhaus Augsburg, Augsburg, Deutschland; Holthoff-Detto, Vjera, Klinik Hedwigshöhe, Berlin, Deutschland; Wiese, Birgitt, Institut für Allgemeinmedizin und Palliativmedizin, Medizinische Hochschule Hannover; Schröder, Christoph (PD Dr.), Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover; Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.), Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover; von der Leyen, Heiko (Prof. Dr.), Koordinationszentrum Klinische Studien (KKS), Medizinische Hochschule Hannover; MediQ; Förderung: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Phase 2b Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ecopipam Tablets in Children and Adolescent Subjects with Tourette's Syndrome (Emalex_EBS-101-CL-001)

» Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baber, Riaz (MD), AMR - Baber Research Inc., Naperville; Nadjafi, Morteza (MD), APG Research LLC, Orlando; Fry, James Alan (MD), Access Clinical Trials, Inc., Nashville; Cho, Austina (MD), Advanced Research Center Inc., Anaheim; Duffy, Walter (MD), Alivation Research, LLC, Lincoln; Tarakad, Arjun (MD), Baylor College of Medicine, Houston; Ansquer, Solene (MD), CHU Poitiers, Poitiers, Frankreich; Forgeot dArc, Baudouin (MD), CHU Sainte-Justine, Montreal; van Stralen, Judy (MD), Center for Pediatric Excellence, Ottawa, Kanada; Childress, Ann (MD), Center for Psychiatry and Behavioral Medicine Inc., Las Vegas, Vereinigte Staaten von Amerika; Sumiła, Anita (PhD), Centrum Bada Klinicznych PI-House Sp. z o.o., Gdansk; Zolnowska, Marta (MD), Centrum Medyczne Plejady, Krakow, Polen; Gilbert, Donald (MD), Cincinnati Childrens Hospital Medical Center, Cincinnati; Mintz, Mark (MD), Clinical Research Center of NJ, Voorhees; Lehman, Rebecca (MD), Coastal Pediatric Research, Charleston; Knutson, James (MD), Eastside Therapeutic Resource Inc dba Core Clinical Research, Everett; Atkinson, Sarah (MD), Finger Lakes Clinical Research, Rochester; Pietraszczyk-Kedziora, Bozena (MD), Gdanskie Centrum Zdrowia Sp z o.o., Gdansk; Hapworth, William (MD), Hapworth Research Inc., New York, Vereinigte Staaten von Amerika; Handal-Thome, Nelson (MD), Harmonex Neuroscience Research, Dothan; Moon, David S (MD), Helen DeVos Children's Hospital / Spectrum Health Medical Group, Wyoming; Hubert, Alexandre (MD), Hopital Robert Debre, Paris, Frankreich; Katic, Alan (MD), Houston Clinical Trials LLC, Bellaire; Musil, Richard (Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland; Geller, Daniel (MD), Massachusetts General Hospital, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika; Sluzewski, Wojciech (Prof.), Med-Polonia Sp. z o. o., Poznań; Baharami, Michael (MD), MedBio Trials, North Miami; Moretz,

Katherine (MD), Meridian Clinical Research, Savannah; Rajarethinam, Rajaprabhakaran (MD), Michigan Clinical Research Institute PC, Ann Arbor; Faedda, Gianni (MD), Mood Disorders Consulting Medicine PLLC, New York, Vereinigte Staaten von Amerika; Jaffe, Robert (MD), Mount Sinai School of Medicine, New York, Vereinigte Staaten von Amerika; Black, Kevin (MD), Movement Disorders Center, Saint Louis; Szczechowski, Lech (MD), NZOZ Wielospecjalistyczna Poradnia Lekarska Synapsis, Katowice; Jackson, Richard (MD), Neurobehavioral Medicine Group, Bloomfield Hills; Kaplan, Artem (MD), New York Neurology Associates P.C, New York, Vereinigte Staaten von Amerika; Robinson, Reid (MD), Noetic Psychiatry, Springville; Woyshville, Mark (MD), North Star Medical Research LLC, Middleburg Heights; Maynard, Brian (PhD), North Texas Clinical Trials, Forth Worth; Mauney, Weldon (MD), Northwest Florida Clinical Research Group, LLC, Gulf Breeze; Ferreira, Jose (MD), Pediatric Epilepsy and Neurology Specialists, Tampa; Davis, Ronald (MD), Pediatric Neurology, PA, Winter Park; Bodenschatz, Ralf (MD), Pharmakologisches Studienzentrum Chemnitz GmbH, Mittweida; Ricardi, Randall (DO), Phoenix Children's Hospital, Phoenix; Murphy, William (MD), Psychiatric Associates, Overland Park; Phan, Han C (MD), Rare Disease Research, LLC, Atlanta; Roy, Writtika (MD), Relaro Medical Trials, Dallas; Sanchez-Cazau, Dolores (MD), Research in Miami Inc., Hialeah; Tomasovic, Jerry, Road Runner Research Ltd., San Antonio; Kompoliti, Aikaterini (MD), Rush University Medical Center, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; Sarkis, Elias (MD), Sarkis Clinical Trials, Gainesville; Mattingly, Gregory (MD), St. Charles Psychiatric Associates dba Midwest Research Group, Saint Charles; Hatti, Shivkumar S (MD), Suburban Research Associates, Media; Dörner, Karin, Syneos Health Germany GmbH; Duffy, John (MD), Syrentis Clinical Research, Santa Ana; Khattak, Sohail (MD), The Kids Clinic Inc, Ajax; Tramontano, Gerald (PhD), The NeuroCognitive Institute, Mount Arlington; Grant, Jon (MD), The University of Chicago Hospitals, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; Nurmi, Erica (PhD), UCLA, Los Angeles; McNamara, Nora (MD), University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland; Coffey, Barbara (MD), University of Miami, Miami; Wojas, Justyna (MD), University of South Florida, Saint Petersburg; Madaan, Vishal (MD), University of Virginia, Charlottesville; Fleischhaker, Christian (MD), Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; Mazurkiewicz-Bełdzińska, Maria (Prof.), Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdansk; Nagy, Peter (MD), Vadaskert Alapitvany a Gyermekek Lelki Egeszsegeert, Budapest, Ungarn; Isaacs, David (MD), Vanderbilt University Medical Center, Nashville; Popli, Gautum (MD), Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem; Prawdzic-Seńkowska, Barbara (MD), Wojewdzki Specjalistyczny Szpital Dziecicy im. sw. Ludwika w Krakowie, Krakow, Polen; Bloch, Michael (MD), Yale School of Medicine, New Haven; Häge, Alexander, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland; Schindler, Christoph (Prof. Dr.), Zentrale Forschungseinrichtung CRC, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Emalex Biosciences Inc.

Abide ABX1431_PN018: A Randomized, Placebo-Controlled, Titration Study of ABX-1431 in Adult Patients with Tourette Syndrome or Chronic Motor Tic Disorder Phase 2

» Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr.), Zentrale Forschungseinrichtung CRC, Medizinische Hochschule Hannover; Abide Lundbeck; Complejo Hospitalario Regional Virgen Del Rocío; Centrum Medychne Damiana Golding Sp. zo.o.; Complejo Hospitalario Gregorio Maranón; Uniklinik Köln; Universität zu Lübeck; Charité Universitätsmedizin Berlin; LMU Klinikum der Universität München; Förderung: Abide therapeutics, Inc.

BMBF-Programm "Klinische Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung": Randomized observer blind clinical trial to demonstrate the efficacy and safety of internet-delivered behavioral treatment for adults with tic disorders (ONLINE-TICS)

» Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Musil, Richard (Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Neuner, Irene (Prof. Dr.), Universitätsklinik Aachen, Aachen, Deutschland; Rössner, Veit (Prof. Dr.), Universitätsklinik

Dresden, Dresden, Deutschland; Münchau, Alexander (Prof. Dr.), Universitätsklinik zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; Koch, Armin (Prof. Dr.), Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover; Koordinationszentrum klinische Studien (KKS) im Zentrum für klinische Studien (ZKS), Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Bündnis gegen Depression in der Region Hannover

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Collaborative Genomic Studies of Tourette's Disorder (TIC-Genetics)

» Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Brown, Lawrence, Children's Hospital of Philadelphia; Gilbert, Donald (MD), Cincinnati Children's Hospital Medical Center; Grice, Dorothy, Columbia University, Vereinigte Staaten von Amerika; Huyser, Chaim, De Bascule, Amsterdam, Niederlande; Hedderly, Tammy, Guys and St. Thomas Foundation Trust, London, Großbritannien und Nordirland; Hong, Hyun-Joo, Hallym University Sacred Heart Hospital; Morer, Astrid, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spanien; Kim, Young-Key, Ilsan Hospital (National Health Insurance Co.); Koh, Yun-Joo, Institute for Children's Social Development; Heyman, Isobel, Institute of Psychiatry London, London, Großbritannien und Nordirland; Song, Jeung-Eun, Kwandong University MyongJi Hospital; Coffey, Barbara (MD), New York University / Nathan Kline Institute; Leventhal, Benett, New York University / Nathan Kline Institute; von Plessen, Kerstin, Region Hovedstaden, Copenhagen, Dänemark; Heiman, Gary, Rutgers University; Tischfield, Jay, Rutgers University; Zinner, Samuel, Seattle Children's Hospital; Kim, Eun-Joo, Seoul Metropolitan Eunpyeong Hospital; Roessner, Veit, TU Dresden, Dresden, Deutschland; Hoekstra, Pieter, University Medical Center Groningen, Groningen, Niederlande; Dietrich, Andrea, University Medical Center Groningen, Groningen, Niederlande; Kuperman, Samuel, University of Iowa; Mir, Pablo, University of Sevilla, Sevilla; Ludolph, Andrea, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; Münchau, Alexander, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; Song, Dong-Ho, Yonsei University Severance Hospital; Choen, Keun-Ah, Yonsei University Severance Hospital; Heijmens Visser, Jeroen, Yulius Mental Health, Rotterdam; Förderung: National Institute of Mental Health (NIMH)

Collaborative Outcomes Study on Health and Functioning during Infection Times

» Projektleitung: Kahl, Kai (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

DFG-Programm 'Klinische Studie': Randomized double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders (CANNA-TICS)

» Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lutz, Beat (Prof. Dr.), Lipidomics/Mass Spectrometry Facility, Institute for Physiological Chemistry, Mainz, Deutschland; Bindila, Laura (Dr, PhD), Lipidomics/Mass Spectrometry Facility, Institute for Physiological Chemistry, Mainz, Deutschland; Musil, Richard (Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Neuner, Irene (Prof. Dr.), Universitätsklinik Aachen, Aachen, Deutschland; Tebartz van Elst, Ludger (Prof. Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland; Huys, Daniel (Dr.), Universitätsklinik Köln, Köln, Deutschland; Münchau, Alexander (Prof. Dr.), Universitätsklinik zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; Brunnauer, Alexander (PD Dr. rer. nat.), Wasserburg am Inn Neuropsychologie; Koch, Armin (Prof. Dr.), Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover; Schröder, Christoph (PD Dr.), Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schindler, Christoph (Prof. Dr.), Zentrale Forschungseinrichtung CRC, Medizinische Hochschule Hannover; Koordinationszentrum klinische Studien (KKS) im Zentrum für klinische Studien, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Entwicklung, Testung und Implementierung von regional adaptiven Versorgungsstrukturen und Prozessen für ein evidenzgeleitetes Pandemiemanagement koordiniert durch die Universitätsmedizin (Arbeitspaket Risikostratifizierung)

» Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haier, Jörg (Prof. Dr.), Comprehensive Cancer Center Niedersachsen (CCC-N), Medizinische Hochschule Hannover; Schäfers, Jürgen, Comprehensive Cancer Center Niedersachsen (CCC-N), Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Evaluation der Planung von Integrationshilfen

» Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Elgeti, Hermann (Dr.), Stadt & Region Hannover; Förderung: Vorarlberger Sozialfonds c/o Amt der Vorarlb. Landesreg., Region Hannover

Frühe Interventionen bei drohender Berufsunfähigkeit aufgrund psychischer Erkrankung. Bedingungen einer erfolgreichen beruflichen Reintegration bei gegen Berufsunfähigkeit Versicherten mit psychischen Erkrankungen.

» Projektleitung: Wedegärtner, Felix (PD Dr. Dr.); Förderung: Debeka Lebensversicherungsverein a. G.

Niedersächsisches Register für Liquorforschung in der Psychiatrie

» Projektleitung: Neyazi, Alexandra Nina (PD Dr.); Kooperationspartner: Zerr, Inga (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; Hansen, Niels (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Göttingen, Deutschland; Lüdecke, Daniel (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Hamburg, Deutschland; Wattjes, Mike (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Skripuletz, Thomas (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Annika Liese-Stiftung c/o Förderstiftung MHH plus

PRACTIcE

» Projektleitung: Kahl, Kai (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Promoting mental health at work

» Projektleitung: Kahl, Kai (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Regionale Psychiatrieberichterstattung

» Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Elgeti, Hermann (Dr.), Stadt & Region Hannover; Förderung: Vorarlberger Sozialfonds c/o Amt der Vorarlb. Landesreg., Region Hannover

Simvastatin add-on to Escitalopram in patients with comorbid obesity and major depression: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (SIMCODE)

» Projektleitung: Kahl, Kai (Prof. Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

THX-G18-001: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Proof of Concept Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Daily Oral THX-110 in Treating Adults with Tourette Syndrome ("ENTOURAGE")

» Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: Therapix Biosciences Ltd.

Untersuchung der Selbststigmatisierung alkoholabhängiger Patienten im Therapieverlauf

» Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schneider, Hans Udo (Prof. Dr.), Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin, Lübbecke, Deutschland; Förderung: Norddeutscher Suchtforschungsverbund e. V. / NSF

Young Academy - PRACTIS - Role of UBE3A and influence of inflammatory processes in the development of psychoses in Prader-Willi syndrome

» Projektleitung: Deest, Maximilian (Dr.); Kooperationspartner: Müller, Franz-Josef (PD Dr.), Universitätsklinikum Kiel, Kiel, Deutschland; Jacobs, Roland (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Alkoholabhängigkeit und Appetitregulation im Nagermodell

» Projektleitung: Muschler, Marc (PD Dr.); Kooperationspartner: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Frieling, Helge (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover; Rhein, Mathias (Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover

Amb-Vid-COVID-19

» Projektleitung: Szycik, Gregor (Prof. Dr.)

AMSP - Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

» Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr.); Toto, Sermin (Dr.); Kooperationspartner: Wiltfang, Jens (Prof. Dr. med.), Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Göttingen, Deutschland; Grohmann, Renate (Dr. med.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Rüther, Eckart (Prof. Dr. med.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; Heck, Johannes (Dr.), Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover; Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.), Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover

Epigenetische Untersuchung von Zielgenen in humanen ALS-Zelllinien

» Projektleitung: Rhein, Mathias (Dr.); Kooperationspartner: Müschen, Lars Hendrik (Dr.), Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover

Epigenetische Untersuchungen von neurologischen Zielgenen bei N. fastigii

» Projektleitung: Rhein, Mathias (Dr.); Kooperationspartner: Helgers, Simeon, Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Epigenetische Veränderungen während des Entzuges von Tabak und Alkohol

» Projektleitung: Glahn, Alexander (PD Dr.); Kooperationspartner: Frieling, Helge (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover

Mikrobiom bei Suchterkrankungen

» Projektleitung: Glahn, Alexander (PD Dr.); Kooperationspartner: Vital, Marius (Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover

Norddeutsches Elektrokonvulsionsoutcome Register (NEKTOR)

» Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr.); Neyazi, Alexandra (PD Dr.); Maier, Hannah (Dr.); Kooperationspartner: Bajbouj, Malek (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Berlin, Deutschland; Deckert, Jürgen (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Würzburg, Deutschland; Kittel-Schneider, Sarah (Prof.'in Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Würzburg, Deutschland; Oltedal, Leif (Prof. Dr.), University of Bergen, Department of Clinical Medicine, Bergen, Norwegen; Baune, Bernhard (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Münster, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Münster, Deutschland; Müller, Franz-Josef (PD Dr.), Zentrum für Integrative Psychiatrie, Kiel, Deutschland; Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover;

Krüger, Tillmann (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover

Precision Psychiatry - Prädiktion der Therapieresponse bei Depressionen

» Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lieb, Klaus, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Mainz, Deutschland; Dreimüller, Nadine, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Mainz, Deutschland; Hillemacher, Thomas (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Nürnberg, Deutschland; Müller, Franz-Josef (PD Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kiel, Deutschland; Brändl, Björn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kiel, Deutschland; Reiner, Iris, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Mainz, Deutschland; Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank (HUB), Medizinische Hochschule Hannover; Klopp, Norman (Dr.), Hannover Unified Biobank (HUB), Medizinische Hochschule Hannover; Davenport, Colin (Dr.), Zentrale Forschungseinrichtung für Genomics (Research Core Unit Genomics-RCUG), Medizinische Hochschule Hannover; Wiehlmann, Lutz (Dr.), Zentrale Forschungseinrichtung für Genomics (Research Core Unit Genomics-RCUG), Medizinische Hochschule Hannover

Psychiatrische Evaluation von Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose vor Listung

» Projektleitung: Glahn, Alexander (PD Dr.); Kooperationspartner: Taubert, Richard (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

The Rush Video-Based Tic Rating Scale-Revised (MRVS R): towards a suitable video-based assessment for tics

» Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Goetz, Christopher (Prof. Dr.), Rush University, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; Stebbins, Glenn (Prof. Dr.), Rush University, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika

Therapieresistente Depression / Difficult to treat Depression - Registerstudie

» Projektleitung: Maier, Hannah (Dr.); Kooperationspartner: Bajbouj, Malek (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Berlin, Deutschland; Deckert, Jürgen (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Würzburg, Deutschland; Kittel-Schneider, Sarah (Prof.'in Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Würzburg, Deutschland; Müller, Franz-Josef (PD Dr.), Zentrum für Integrative Psychiatrie, Kiel, Deutschland; Wattjes, Mike Peter (Prof. Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Frieling, Helge (Prof. Dr.) Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover; Krüger, Tillmann (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover; Neyazi, Alexandra Nina (PD Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover

Untersuchungen des Belohnungssystems in einem Post mortem-Kollektiv aus Alkoholkranken und Gesunden

» Projektleitung: Rhein, Mathias (Dr.); Kooperationspartner: Klintschar, Michael (Prof. Dr.), Institut für Rechtsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover; Preuss, Vanessa (Dr.), Rechtsmedizin Außenstelle Oldenburg, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

Addabbo F, Baglioni V, Schrag A, Schwarz MJ, Dietrich A, Hoekstra PJ, Martino D, Buttiglione M, Emtics Collaborative Group. Anti-dopamine D2 receptor antibodies in chronic tic disorders. Dev Med Child Neurol 2020;62(10):1205-1212

Balzer MS, Rong S, Nordlohne J, Zemtsovski JD, Schmidt S, Stapel B, Bartosova M, von Vietinghoff S, Haller H, Schmitt CP, Shushakova N. SGLT2 Inhibition by Intraperitoneal Dapagliflozin Mitigates Peritoneal Fibrosis and Ult-

rafiltration Failure in a Mouse Model of Chronic Peritoneal Exposure to High-Glucose Dialysate Biomolecules 2020;10(11):1573

Batury VL, Walton E, Tam F, Wronski ML, Buchholz V, Frieling H, Ehrlich S. DNA methylation of ghrelin and leptin receptors in underweight and recovered patients with anorexia nervosa J Psychiatr Res 2020;131:271-278

Baumung L, Müller-Vahl K, Dyke K, Jackson G, Jackson S, Golm D, Münchau A, Brandt V. Developing the Premonitory Urges for Tic Disorders Scale-Revised (PUTS-R). J Neuropsychol 2020: 15(1):129-142

Behrens-Wittenberg E, Wedegaertner F. Identifying Individuals at High Risk for Permanent Disability From Depression and Anxiety. Front Psychiatry 2020;11:740

Bock C, Heitland I, Zimmermann T, Winter L, Kahl KG. Secondary Traumatic Stress, Mental State, and Work Ability in Nurses-Results of a Psychological Risk Assessment at a University Hospital Front Psychiatry 2020;11:298

Breuer F, Greggersen W, Kahl KG, Schweiger U, Westermair AL. Caught in a web of trauma: Network analysis of childhood adversity and adult mental ill-health Child Abuse Negl 2020;107:104534

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. Cell 2019;179(7):1469-1482.e11

de Araujo LS, Pessler K, Sühs KW, Novoselova N, Klawonn F, Kuhn M, Kaever V, Müller-Vahl K, Trebst C, Skripuletz T, Stangel M, Pessler F. Phosphatidylcholine PC ae C44:6 in cerebrospinal fluid is a sensitive biomarker for bacterial meningitis J Transl Med 2020;18(1):9

Deest M, Jakob MM, Seifert J, Bleich S, Frieling H, Eberlein C. Sertraline as a treatment option for temper outbursts in Prader-Willi syndrome Am J Med Genet A 2021;185(3):790-797

Dietrich DE, Bode L, Spannhuth CW, Hecker H, Ludwig H, Emrich HM. Antiviral treatment perspective against Borna disease virus 1 infection in major depression: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. BMC Pharmacol Toxicol 2020;21(1):12

Druschky K, Toto S, Bleich S, Baumgärtner J, Engel RR, Grohmann R, Maier HB, Neyazi A, Rudolph YJ, Rüther E, Schwörer H, Seifert J, Stübner S, Degner D. Severe drug-induced liver injury in patients under treatment with antipsychotic drugs: Data from the AMSP study World J Biol Psychiatry 2021;22(5):373-386

Friedel E, Walter H, Veer IM, Zimmermann US, Heinz A, Frieling H, Zindler T. Impact of Long-Term Alcohol Consumption and Relapse on Genome-Wide DNA Methylation Changes in Alcohol-Dependent Subjects: A Longitudinal Study Alcohol Clin Exp Res 2020;44(7):1356-1365

Graef-Calliess IT, Machleidt W. (Wie) schaffen wir das? Psychiatrie in der Verantwortung. Soz Psychiatrie 2020;44(1):4-8

Graef-Calliess IT, Machleidt W. Wie schaffen wir das? Psychiatrie in der Verantwortung - Menschen mit Flucht- und Migrationserfahrung in der psychiatrisch-psychotherapeutischen und psychosozialen Versorgung. VPP 2020;52(2):371-376

Groh A, Rhein M, Roy M, Gessner C, Lichtinghagen R, Heberlein A, Hillemacher T, Bleich S, Walter M, Frieling H. Trauma Severity in Early Childhood Correlates with Stress and Satiety Hormone Levels in a Pilot Cohort Receiving Diamorphine Maintenance Treatment. Eur Addict Res 2020;26(2):103-108

Haufe S, Kahl KG, Kerling A, Protte G, Bayerle P, Stenner HT, Rolff S, Sundermeier T, Eigendorf J, Kück M, Hanke AA, Keller-Varady K, Ensslen R, Nachbar L, Lauenstein D, Böthig D, Terkamp C, Stiesch M, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Tegtbur U. Employers With Metabolic Syndrome and Increased Depression/Anxiety Severity Profit Most From Structured Exercise Intervention for Work Ability and Quality of Life Front Psychiatry 2020;11:562

Hefner G, Hahn M, Toto S, Hiemke C, Roll SC, Wolff J, Klimke A. Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients Eur J Clin Pharmacol 2020;77(3):331-339

Hefner G, Wolff J, Hahn M, Hiemke C, Toto S, Roll SC, Messer T, Klimke A. Prevalence and sort of pharmacokinetic drug-drug interactions in hospitalized psychiatric patients J Neural Transm (Vienna) 2020;127(8):1185-1198

Heitland I, Barth V, Winter L, Jahn N, Burak A, Sinke C, Krüger THC, Kahl KG. One Step Ahead-Attention Control Capabilities at Baseline Are As-

sociated With the Effectiveness of the Attention Training Technique Front Psychol 2020;11:401

Herrmann L, Vicheva P, Kasties V, Danyeli LV, Szycik GR, Denzel D, Fan Y, Meer JV, Vester JC, Eskoetter H, Schultz M, Walter M. fMRI Revealed Reduced Amygdala Activation after Nx4 in Mildly to Moderately Stressed Healthy Volunteers in a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. Sci Rep 2020;10(1):3802

Jacobsen C, Volkmann I, Wedegärtner F, Harris J, Bertram B, Gass P, Bambas B, Framme C. Erfahrungen von Aggression und Gewalt gegen Augenärztinnen und Augenärzte Ophthalmologe 2020;117(8):775-785

Jahn K, Heese A, Kebir O, Groh A, Bleich S, Krebs MO, Frieling H. Differential Methylation Pattern of Schizophrenia Candidate Genes in Tetrahydrocannabinol-Consuming Treatment-Resistant Schizophrenic Patients Compared to Non-Consumer Patients and Healthy Controls Neuropsychobiology 2020;80(1):36-44

Jakubovski E, Pisarenko A, Fremer C, Haas M, May M, Schumacher C, Schindler C, Häckl S, Aguirre Davila L, Koch A, Brunnauer A, Cimpianu CL, Lutz B, Bindila L, Müller-Vahl K. The CANNA-TICS Study Protocol: A Randomized Multi-Center Double-Blind Placebo Controlled Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Nabiximols in the Treatment of Adults With Chronic Tic Disorders. Front Psychiatry 2020;11:575826

Janke E, Groh A, Mühle C, Dürsteler-MacFarland KM, Wiesbeck GA, Kornhuber J, Jahn K, Groeschl M, Lichtinghagen R, Frieling H, Bleich S, Hillemacher T, Lenz B, Heberlein A. Association of Testosterone Levels and Steroid 5-Alpha-Reductase 2 Polymorphisms with Opioid Craving. Neuropsychobiology 2021;80(1):64-73

Kahl KG, Atalay S, Maudsley AA, Sheriff S, Cummings A, Frieling H, Schmitz B, Lanfermann H, Ding XQ. Altered neurometabolism in major depressive disorder: A whole brain (1)H-magnetic resonance spectroscopic imaging study at 3T Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2020;101:109916

Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, Winter L, Park DH, Fuge J, Kühn C, Hoeper MM, Olsson KM. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: Midterm outcomes of mothers and offspring J Heart Lung Transplant 2021;40(3):229-233

Klietz M, Drexel SC, Schnur T, Lange F, Groh A, Paracka L, Greten S, Dressler D, Höglinger GU, Wegner F. Mindfulness and Psychological Flexibility are Inversely Associated with Caregiver Burden in Parkinson's Disease Brain Sci 2020;10(2):111

Lescher M, Wegmann E, Müller SM, Laskowski NM, Wunder R, Jimenez-Murcia S, Szycik GR, de Zwaan M, Müller A. A Randomized Study of Food Pictures-Influenced Decision-Making Under Ambiguity in Individuals With Morbid Obesity Front Psychiatry 2020;11:822

Listabarth S, Vyssoki B, Glahn A, Gmeiner A, Pruckner N, Vyssoki S, Wippel A, Waldhoer T, König D. The effect of sex on suicide risk during and after psychiatric inpatient care in 12 countries-An ecological study. Eur Psychiatry 2020;63(1):e85

Machleidt W, Noth I. Bücherschau: Christiane Burbach (Hg.), Handbuch Personzentrierte Seelsorge und Beratung. WzM 2020;72(6):565-570

Milosev LM, Psathakis N, Szejko N, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: Results from a Retrospective Analysis and Online Survey. Cannabis Cannabinoid Res 2019;4(4):265-274

Mohammadi B, Szycik GR, Te Wildt B, Heldmann M, Samii A, Münte TF. Structural brain changes in young males addicted to video-gaming. Brain Cogn 2020;139:105518

Moschny N, Jahn K, Bajbouj M, Maier HB, Ballmaier M, Khan AQ, Pollak C, Bleich S, Frieling H, Neyazi A. DNA Methylation of the t-PA Gene Differs Between Various Immune Cell Subtypes Isolated From Depressed Patients Receiving Electroconvulsive Therapy Front Psychiatry 2020;11:571

Moschny N, Jahn K, Maier HB, Khan AQ, Ballmaier M, Liepach K, Sack M, Skripuletz T,Bleich S, Frieling H, Neyazi A. Electroconvulsive therapy, changes in immune cell ratios, and their association with seizure quality and clinical outcome in depressed patients Eur Neuropsychopharmacol 2020;36:18-28

Moschny N, Zindler T, Jahn K, Dorda M, Davenport CF, Wiehlmann L, Maier HB, Eberle F, Bleich S, Neyazi A, Frieling H. Novel candidate genes for ECT response prediction-a pilot study analyzing the DNA methylome of depressed patients receiving electroconvulsive therapy Clin Epigenetics 2020;12(1):114

Mufford M, Cheung J, Jahanshad N, van der Merwe C, Ding L, Groenewold N, Koen N, Chimusa

ER, Dalvie S, Ramesar R, Knowles JA, Lochner C, Hibar DP, Paschou P, van den Heuvel OA, Medland SE, Scharf JM, Mathews CA, Thompson PM, Stein DJ, Psychiatric Genomics Consortium - Tourette Syndrome working group. Concordance of genetic variation that increases risk for tourette syndrome and that influences its underlying neurocircuitry. Transl Psychiatry 2019;9(1):120

Müller-Vahl KR, Bindila L, Lutz B, Musshoff F, Skripuletz T, Baumgaertel C, Sühs KW. Cerebrospinal fluid endocannabinoid levels in Gilles de la Tourette syndrome. Neuropsychopharmacology 2020;45(8):1323-1329

Müller-Vahl KR, Kayser L, Pisarenko A, Haas M, Psathakis N, Palm L, Jakubovski E. The Rage Attack Questionnaire-Revised (RAQ-R): Assessing Rage Attacks in Adults With Tourette Syndrome Front Psychiatry 2020;10:956

Otte C, Chae WR, Nowacki J, Kaczmarczyk M, Piber D, Roepke S, Märschenz S, Lischewski S, Schmidt S, Ettrich B, Grabe HJ, Hegerl U, Hinkelmann K, Hofmann T, Janowitz D, Junghanns K, Kahl KG, Klein JP, Krueger THC, Leicht G, Prvulovic D, Reif A, Schoettle D, Strauss M, Westermair A, Friede T, Gold SM. Simvastatin add-on to escitalopram in patients with comorbid obesity and major depression (SIMCODE): study protocol of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial BMJ Open 2020;10(12):e040119

Pfeffer TJ, Herrmann J, Berliner D, König T, Winter L, Ricke-Hoch M, Ponimaskin E, Schuchardt S, Thum T, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Kahl KG. Assessment of major mental disorders in a German peripartum cardiomyopathy cohort ESC Heart Fail 2020;7(6):4394-4398

Proskynitopoulos PJ, Szycik G, Bleich S, Janke E, Glahn A. Das Auftreten der zentralen pontinen Myelinolyse während des qualifizierten Entzugs von Alkohol. Ein Fallbericht. Neuropsychiatr 2020;34(4):175-178

Reinhard MA, Seifert J, Greiner T, Toto S, Bleich S, Grohmann R. Pharmacotherapy of 1,044 inpatients with posttraumatic stress disorder: current status and trends in German-speaking countries Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2021;271(6):1065-1076

Schneider M, Pauwels P, Toto S, Bleich S, Grohmann R, Heinze M, Greiner T. Severe weight gain as an adverse drug reaction of psychotropics: Data from the AMSP project between 2001 and 2016. Eur Neuropsychopharmacol 2020;36:60-71

Seidler KP, Grützmacher S, Epner A, Schreiber Willnow K. Negative Therapiefolgen körperorientierter Gruppenpsychotherapie am Beispiel der Konzentrativen Bewegungstherapie. Psychotherapeut 2020;65(4):244-256

Seidler KP, Höger D. Hängt das Selbsterleben von Patient*innen in der Psychotherapiestunde mit ihrem Bindungsmuster zusammen? Ergebnisse einer Pilotstudie. Person 2020;24(2):119-131

Seifert J, Bleich S, Degner D, Rüther E, Grohmann R, Toto S. Persistent Genital Arousal Disorder nach Absetzen von Sertralin. PPT 2020;27(2):77-80

Seifert J, Bleich S, Degner D, Rüther E, Grohmann R, Toto S. Post-Injektionssyndrom nach der Gabe von Olanzapinpamoat. PPT 2020;27(1):25-28

Voderholzer U, de Zwaan M, Löwe B, Schulze U, Herpertz-Dahlmann B. Transition von Adoleszenten mit Essstörungen in das Erwachsenenalter: Das Positionspapier der Task-Force Transitionspsychiatrie der DGKJP und DGPPN Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2020;48(6):443-447

Warren C, Seer C, Lange F, Kopp B, Müller-Vahl K. Neural correlates of performance monitoring in adult patients with Gilles de la Tourette syndrome: A study of event-related potentials. Clin Neurophysiol 2020;131(3):597-608

Winter L, Geldmacher J, Plücker-Boss K, Kahl KG. Integration of a Return-to-Work Module in Cognitive Behavioral Therapy in Patients With Major Depressive Disorder and Long-Term Sick Leave-A Feasibility Study Front Psychiatry 2020;11:512

Winter L, Saryyeva A, Schwabe K, Heissler HE, Runge J, Alam M, Heitland I, Kahl KG, Krauss JK. Long-Term Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: Outcome and Quality of Life at Four to Eight Years Follow-Up. Neuromodulation 2021;24(2):324-330

Winter L, Schweiger U, Kahl KG. Feasibility and outcome of metacognitive therapy for major depressive disorder: a pilot study BMC Psychiatry 2020;20(1):566

Zindler T, Frieling H, Neyazi A, Bleich S, Friedel E. Simulating ComBat: how batch correction can lead to the systematic introduction of false positive results in DNA methylation microar-

ray studies BMC Bioinformatics 2020;21(1):271

Übersichtsarbeiten

Bransi A, Winter L, Glahn A, Kahl KG. Abhängigkeitserkrankungen bei Ärzten Nervenarzt 2020;91(1):77-90

Cosan AS, Schweiger JU, Kahl KG, Hamann B, Deuschle M, Schweiger U, Westermair AL. Fat compartments in patients with depression: A meta-analysis Brain Behav 2020:e01912

Glahn A, Proskynitopoulos PJ, Bleich S, Hillemacher T. Pharmacotherapeutic management of acute alcohol withdrawal syndrome in critically Ill patients. Expert Opin Pharmacother 2020;21(9):1083-1092

Grotenhermen F, Müller-Vahl KR. Two Decades of the International Association for Cannabinoid Medicines: 20 Years of Supporting Research and Activities Toward the Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids. Cannabis Cannabinoid Res 2021;6(2):82-87

Hansen N, Lipp M, Vogelgsang J, Vukovich R, Zindler T, Luedecke D, Gingele S, Malchow B, Frieling H, Kühn S, Denk J, Gallinat J, Skripuletz T, Moschny N, Fiehler J, Riedel C, Wiedemann K, Wattjes MP, Zerr I, Esselmann H, Bleich S, Wiltfang J, Neyazi A. Autoantibody-associated psychiatric symptoms and syndromes in adults: A narrative review and proposed diagnostic approach. Brain, Behavior, & Immunity - Health 2020;9:100154

Hillemacher T, Simen S, Rehme MK, Frieling H. Antipsychotika in der Schwangerschaft: eine systematische Übersichtsarbeit Nervenarzt 2021;92(5):494-500

Kahl KG, Correll CU. Management of Patients With Severe Mental Illness During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic JAMA Psychiatry 2020;77(9):977-978

Müller-Vahl KR. Behandlung des Tourette-Syndroms mit cannabisbasierten Medikamenten. Nervenheilkunde 2020;39(5):314-319

Müller-Vahl KR. Erste Erfahrungen mit Cannabis als Medizin. Gesetzeslage, Indikationen und unerwünschte Wirkungen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2020;55(7):406

Müller-Vahl KR. Stellenwert cannabisbasierter Medikamente in der Behandlung psychischer Erkrankungen. Pharmind 2020(12):1608-1615

Müller-Vahl KR, Roessner V, Münchau A. Tourette-Syndrom: Häufig eine Fehldiagnose. Dtsch Arztebl International 2020;117(7):A332-A333

Seifert J, Heck J, Eckermann G, Singer M, Bleich S, Grohmann R, Toto S. Psychopharmakotherapie in Zeiten der COVID-19-Pandemie Nervenarzt 2020;91(7):604-610

Szejko N, Fremer C, Müller-Vahl KR. Cannabis Improves Obsessive-Compulsive Disorder-Case Report and Review of the Literature. Front Psychiatry 2020;11:681

Wu H, Hariz M, Visser-Vandewalle V, Zrinzo L, Coenen VA, Sheth SA, Bervoets C, Naesström M, Blomstedt P, Coyne T, Hamani C, Slavin K, Krauss JK, Kahl KG, Taira T, Zhang C, Sun B, Toda H, Schlaepfer T, Chang JW, Regis J, Schuurman R, Schulder M, Doshi P, Mosley P, Pologaindran A, Lazaro-Munoz G, Pepper J, Schechtmann G, Fytagoridis A, Huys D, Goncalves-Ferreira A, D'Haese PF, Neimat J, Broggi G, Vilela-Filho O, Voges J, Alkhani A, Nakajima T, Richieri R, Djurfeldt D, Fontaine P, Martinez-Alvarez R, Okamura Y, Chandler J, Watanabe K, Barcia JA, Reneses B, Lozano A, Gabriels L, De Salles A, Halpern CH, Matthews K, Fins JJ, Nuttin B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy? Mol Psychiatry 2021;26(1):60-65

Leitlinie von Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie,Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht) [Hrsg.]: S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen: Langassung. 1. Auflage. Berlin: AWMF, 2020. 289 Seiten

Buchbeiträge, Monografien

Hieber L, Machleidt W. Zwischen den Kulturen Integrationschancen für Migrantinnen und Migranten. Originalausgabe. Gießen: Psychosozial-Verlag, 2020. 164 Seiten. (Forum Psychosozial)

Machleidt W. The importance of strangeness experiences for egoconstitution and society. In: Steger F [Hrsg.]: Migration and medicine. Originalausgabe. Freiburg, München: Verlag Karl Alber, 2020. (Angewandte Ethik.Medizin ; Band 4). S. 301-313

Machleidt W. Werte und Wertekonflikte in der interkulturellen Psychotherapie. In: Steger F [Hrsg.]: Ethik in der psychotherapeuti-

schen Praxis : integrativ - fallorientiert - werteplural. 1. Auflage. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer, 2020. (Psychotherapie). S. 121-137

Machleidt W. Zur sich wandelnden Identität des Psychiaters/Psychotherapeuten im Kontext kultur- und religionssensibler Behandlungen. In: Mönter N [Hrsg.]: Religionssensible Psychotherapie und Psychiatrie : Basiswissen und Praxis-Erfahrungen. 1. Auflage. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer, 2020. S. 230-236

Müller-Vahl KR. Tic-Störungen: Tourette-Syndrom, chronisch motorische und vokale Tic-Störung, vorläufige Tic-Störung. Referenz Psychische Erkrankungen. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. 2020

Müller-Vahl K, Neuner I. Tic-Störungen und Tourette-Syndrom. In: Therapie psychischer Erkrankungen 2021 – State of the Art. Voderholzer U, Hohagen F (Hrg), 2020, 16. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier, München

Müller-Vahl KR, Grotenhermen F (Hrg). Cannabis als Medizin, Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020

Habilitationen

Muschler, Marc André Nicolas (PD Dr. med.): Leptin und Proopiomelanocortin - zentrale Elemente der Appetitregulation und Weichensteller bei Alkolhol- und Tabakabhängigkeit

Neyazi, Alexandra (PD Dr. med.): Zur Molekularbiologie des Ansprechens auf antidepressive Therapieverfahren

Promotionen

Aly, Sherif (Dr. med.): Homocysteine and cognition in bariatric surgery

Haßfeld, Lena (Dr. med.): Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Tumornekrosefaktor-α und Affekt ermittelt an depressiven Patienten während einer stationären und teilstationären multimodalen Therapie

Höing, Ann-Sophie Charlotte (Dr. med.): DNA-Methylierung des Dopamintransporter-Gens bei PatientInnen mit dem Tourette-Syndrom im Verlauf

Kayser, Lena (Dr. med. dent.): Untersuchung von Wutausbrüchen bei Patienten mit Gilles de la Tourette-Syndrom im Vergleich zu einer gesunden Kontrollstichprobe anhand des Rage Attack Questionnaire (RAQ)

Loeber, Gesa (Dr. med.): DNA-Methylierungen bei Patienten mit Tourette-Syndrom

Maier, Hannah Benedictine (Dr. med.): Alcohol consumption alters GDNF promoter methylation and expression in rats = Alkoholkonsum verändert die GDNF Promotermethylierung und die Expression in Ratten

Müschen, Lars Hendrik (Dr. med.): α-MSH one driving force behind craving in alcohol dependent rats = α-MSH : eine treibende Kraft des Cravings bei alkoholabhängigen Ratten

Neyazi, Meraj (Dr. med.): Epigenetische Merkmale des Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor und Ansprechen auf elektrokonvulsive Stimulation bei schwerer Depression

Proskynitopoulos, Phileas Johannes (Dr. med.): Die Leptin-Hypothalamus-Leber Achse in Ethanol-induzierter Leberzirrhose: Veränderungen durch Transplantation und ein möglicher Zusammenhang zu Rückfällen = The leptin-hypothalamus-liver axis in ethanol-induced liver cirrhosis : changes through transplantation and possible link to relapse

Ruppert, Julian (Dr. med.): Erhöhtes kardiales Fettgewebe und kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit Schizophrenie

Schiller, Hannah (Dr. med.): Hermeneutische Darstellung der Vorurteile gegenüber psychisch kranken Menschen am Beispiel des Buches „Ich hab dir nie einen Rosengarten versprochen" von Hannah Green

Tietze, Fabian-Alexander (Dr. med.): Multimodale Sprachverarbeitung beim Asperger-Syndrom im Erwachsenenalter

Timm, Susanna Elisabeth (Dr. med.): Moralische Kompetenz bei Medizinstudentinnen und Medizinstudenten im Verlauf des Studiums und die Auswirkung von Testosteron auf die moralische Urteilsfähigkeit

Zindler, Tristan (Dr. rer. biol. hum.): Herausforderungen und Chancen von DNA-Methylierungsanalysen in der Psychiatrie

Zohles, Kristina (Dr. med.): Das Schlafverhalten von Soldaten der Bundeswehr in der einsatzvorbereitenden Ausbildung verglichen mit Soldaten im Auslandseinsatz

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bleich, Stefan (Prof. Dr.): Annika Liese-Stiftung, Deutschland, Vorstandsmitglied; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V., Deutschland, Vorstandsmitglied; Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e.V. (AMSP), Deutschland, Vorsitzende/r; Deutsche Suchtstiftung, Deutschland, Vorstandsmitglied; DFG - "Fachkollegium Neurowissenschaften", Deutschland, Mitglied; Landesfachbeirat Psychiatrie, Deutschland, Mitglied; Norddeutscher Psychiatrieverbund, Deutschland, Gründungsmitglied

Frieling, Helge (Prof. Dr.): Arzneimittelkommission der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (AMTM/AMTS), Deutschland, Gründungsmitglied; Editorial Board Frontiers in Psychiatry (Subsection "Molecular Psychiatry"), Schweiz, Mitglied; "Disease Markers", Indien, Editorial Board Mitglied; Fachvertreter AGNP Leitliniengremium S3-Leitlinie Schizophrenie, Deutschland, Beirat; Wissenschaftliches Lenkungsgremium RCUG, Deutschland, Mitglied

Kahl, Kai (Prof. Dr.): Annika Liese-Stiftung, Deutschland; Arzneimittelbeirat, Deutschland

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.): Advisory board Bionorica Ethics GmbH, Deutschland, Mitglied; Advisory board CannaMedical Pharma GmbH, Deutschland, Mitglied; Advisory board CannaXan GmbH, Deutschland, Mitglied; Advisory board Canopy Growth, Kanada, Mitglied; Advisory board Columbia Care, Kanada, Mitglied; Advisory board Sanity Group, Deutschland, Mitglied; Advisory board Stadapharm GmbH, Deutschland, Mitglied; Advisory board Syqe Medical Ltd., Israel, Mitglied; Advisory board Therapix Biosciences Ltd., Israel, Mitglied; Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin (ACM), Deutschland, Vorsitzende/r; Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin (ACM), Deutschland, Vorstandsmitglied; Cannabis and Cannabinoid Research, Vereinigte Staaten von Amerika, Co-Editor; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN), Deutschland, Mitglied; European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS), Frankreich, Mitglied; European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS), Frankreich, Präsident/in; Functional Neurological Disorder Society (FNDS), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied; International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied; Internationale Arbeitsgemeinschaft "Cannabis als Medizin" (IACM), Deutschland, Vorsitzende/r; Internationale Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin (IACM), Deutschland, Gründungsmitglied; MDPI-Reports, China, Editorial Board – Mitglied; Medical Advisory Board (MAB) der Tourette Association of America (TAA), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied; Medical Cannabis and Cannabinoids, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; Sachverständige in der Sitzung "Cannabis als Medikament und Fahreignung" in der Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST), Deutschland, Gutachter/in; Sachverständigen Ausschuss für Betäubungsmittel in der Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Deutschland, Mitglied; "Tic Disorders and Tourette Syndrome Study Group" der Movement Disorder Society (MDS), Kanada, Mitglied; Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V. (TGD), Deutschland, Leitung; Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V. (TGD), Deutschland, Mitglied

Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr.): Fachbeirat der Zeitschrift "körper - tanz - bewegung", Deutschland, Mitglied; Fachbeirat der Zeitschrift "PERSON. Internationale Zeitschrift für Personzentrierte und Experienzielle Psychotherapie und Beratung", Deutschland, Mitglied; Forschungsgruppe des Deutschen Arbeitskreises für Konzentrative Bewegungstherapie e.V., Deutschland, Gründungsmitglied; Gutachterkreis, Deutschland, Gutachter/in

Szycik, Gregor (Prof. Dr.): AG der niedersächsischen Ausbildungsinstitute, Deutschland, Sprecher; Kassenärztliche Bundesvereinigung, Deutschland, Gutachter/in

Toto, Sermin (Dr.): AMSP e. V.- Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, Deutschland, Stellvertretende/r Vorsitzende/r

Zedler, Markus (Dr.): Asociación Europea del estudio e investigación interdisciplinar de la sinestesia, Spanien, Gründungsmitglied; Deutsche Synästhesie-Gesellschaft e.V., Deutschland, Gründungsmitglied; Fundación Internacional Arteciudad/artecittà, Spanien, Beisitzer; Royal College of Psychiatrists, Großbritannien und Nordirland, Mitglied

Arbeitsbereich Klinische Psychologie und Sexualmedizin

Leiter: Prof. Dr. Tillmann Krüger
Tel.: 0511-532 3171 • E-Mail: Krueger.Tillmann@mh-hannover.de

Forschungsprofil

In der Forschung liegen die Schwerpunkte des Arbeitsbereiches in den Bereichen Sexualmedizin und den interventionellen Neurowissenschaften. Dabei ist der Fokus auf psychologische und neurobiologische Grundlagenforschung ebenso gerichtet wie auf ein breites Spektrum klinischer Fragestellungen. Im Bereich der Sexualmedizin richtet sich das Augenmerk derzeit auf exzessives Sexualverhalten, Störung der Sexualpräferenz (Pädophilie) und sexualisierte Gewalt. Hier werden primär die Patienten aus den Präventions- und Behandlungsprojekten „Kein Täter Werden" und „Prävention und Behandlung von dysreguliertem Sexualverhalten" aber auch forensische Patienten mit klinisch-psychologischen und neurowissenschaftlichen Methoden untersucht. Der Schwerpunkt der interventionellen Neurowissenschaften liegt auf verschiedenen experimentellen und klinischen Interventionen wie Botulintoxin-Injektionen zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen vor dem Hintergrund der sogenannten „Facial Feedback"-Theorie, Neuroplastizität durch das Erlernen neuer Fähigkeiten im Alter und neuronale Auswirkungen psychotherapeutischer Verfahren. Die derzeitigen Schwerpunkte umfassen in Einzelnen:

- Psychologische, neuroendokrinologische und neurobiologische Grundlagenforschung zu normaler, gesteigerter und devianter Sexualität
- Neuroplastische Auswirkungen von Klavierunterricht bei älteren Menschen („Train the brain with Music"-Studie)
- Einsatz und neurobiologische Auswirkungen von Botulinumtoxin bei der Behandlung von Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung.
- Einsatz von Aufmerksamkeitstraining bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen (Depression und Borderline Persönlichkeitsstörung).
- Untersuchung zu den klinischen und neurobiologischen Grundlagen der sog. „Persistent Genital Arousal Disorder" bei Frauen

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Fit im Kopf durch Musizieren: Eine Untersuchung zu den Auswirkungen von Musikunterricht auf Denken, Lebensqualität und Hirnplastizität

Neuere Daten deuten darauf hin, dass musikalisches Üben den altersbedingten kognitiven Abbau verhindert. Aber experimentale Beweise bleiben spärlich und es gibt keine präzisen Informationen über die neurophysiologischen Grundlagen, obwohl der kognitive Verfall ein großes Hindernis für gesundes Altern darstellt. Eine Herausforderung auf dem Gebiet des gesunden Alterns ist die Entwicklung von Trainingsprogrammen, die die Neuroplastizität stimulieren und die Symptome des kognitiven und zerebralen Verfalls verzögern oder umkehren. Um erfolgreich zu sein, sollten diese Programme leicht in das tägliche Leben integriert werden können und intrinsisch motivierend sein. Diese Studie kombiniert zum ersten Mal protokollierte Musikpraxis bei älteren Menschen mit modernsten Neuroimaging- und Verhaltensansätzen, und vergleicht zwei Arten der musikalischen Erziehung.

Wir führen eine randomisierte Interventionsstudie an zwei Standorten in Hannover und Genf an insgesamt 155 pensionierten gesunden älteren Menschen (64-78), (63

in Genf, 92 in Hannover), die entweder Klavierunterricht (Experimentalgruppe) oder musikalischen Theorieunterricht (Kontrollgruppe) erhalten. Über 12 Monate erhalten alle Teilnehmer wöchentlich 1 Stunde Training, und üben zu Hause täglich für ~ 30 min. Die Teilnehmer werden zu 4 Zeitpunkten auf kognitive und perzeptiv-motorische Fähigkeiten getestet (0, 6 und 12 Monate u. nach dem Training (18 Monate)) sowie mittels funktioneller (tonales Arbeitsgedächtnis, Ruhezustandsmessungen) und struktureller (T1 u. DTI) Magnetresonanztomographie untersucht. Zur Untersuchung der epigenetischen Auswirkungen wird außerdem Blut entnommen. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Probanden in der Klaviergruppe nach 6 Monaten weniger Verlust der weißen Substanz in der Fornix zeigen als die Probanden der Theoriegruppe und auf dem linken Ohr ein besseres Sprachverständnis in lauter Umgebung aufweisen.

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Altenmüller, Eckart , James, Clara, Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Behandlung von Patienten mit pädophilen Sexualstörungen

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.); Förderung: GKV-Spitzenverband

Botulinumtoxin A Behandlung der Borderline-Persönlichkeitsstörung: Neuronale Grundlagen von Emotionsverarbeitung und Impulskontrolle (BTX-BPS)

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wollmer, Axel; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Prävention sexuellen Kindesmissbrauchs im Dunkelfeld

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Prävention und Behandlung dysregulierten Sexualverhaltens

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsische Landesamt für Soziales, Jugend und Familie

Prävention und Behandlung dysregulierten Sexualverhaltens (PBDS).

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

RG15-20 : Sex Addiction in men: Clinical charcterization and alterations of Brain structure and Function (Sex@Brain-Study)

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.); Förderung: European Society for Sexual Medicine

Projekt "Dunkelfeld"

» Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Heitland I, Barth V, Winter L, Jahn N, Burak A, Sinke C, Krüger THC, Kahl KG. One Step Ahead-Attention Control Capabilities at Baseline Are Associated With the Effectiveness of the Attention Training Technique. Front.Psychol. 2020;11:401

James CE, Altenmüller E, Kliegel M, Krüger THC, Van De Ville D, Worschech F, Abdili L, Scholz DS, Jünemann K, Hering A, Grouiller F, Sinke C, Marie D. Train the brain with music (TBM): brain plasticity and cognitive benefits induced by musical training in elderly people in Germany and Switzerland, a study protocol for an RCT comparing musical instrumental practice to sensitization to music. BMC Geriatr. 2020;20(1):418

Jung S, Kneer J, Krüger THC. Mental Health, Sense of Coherence, and Interpersonal Violence during the COVID-19 Pandemic Lockdown in Germany. J.Clin.Med. 2020;9(11):

Krüger THC, Schippert C, Meyer B. The Pharmacotherapy of Persistent Genital Arousal Disorder. Curr Sex Health Rep 2020;12(1):34-39

Krylova M, Ristow I, Marr V, Borchardt V, Li M, Witzel J, Drumkova K, Harris JA, Zacharias N, Schiltz K, Amelung T, Beier KM, Krüger THC, Ponseti J, Schiffer B, Walter H, Kärgel C, Walter M. MEG reveals preference specific increases of sexual-image-evoked responses in paedophilic sexual offenders and healthy controls. World J.Biol.Psychiatry. 2020;1-14

Otte C, Chae WR, Nowacki J, Kaczmarczyk M, Piber D, Roepke S, Märschenz S, Lischewski S, Schmidt S, Ettrich B, Grabe HJ, Hegerl U, Hinkelmann K, Hofmann T, Janowitz D, Junghanns K, Kahl KG, Klein JP, Krueger THC, Leicht G, Prvulovic D, Reif A, Schoettle D, Strauss M, Westermair A, Friede T, Gold SM. Simvastatin add-on to escitalopram in patients with comorbid obesity and major depression (SIMCODE): study protocol of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMJ Open 2020;10(12):e040119

Sinke C, Engel J, Veit M, Hartmann U, Hillemacher T, Kneer J, Krüger THC. Sexual cues alter working memory performance and brain processing in men with compulsive sexual behavior. Neuroimage Clin. 2020;27:102308

Buchbeiträge, Monografien

Engel J, Krüger THC. Substance-Related Disorders. In: Lew-Starowicz Michal;Giraldi,Anna maria;Krüger,Tillmann H. C.[Hrsg.]: Psychiatry and Sexual Medicine: A Comprehensive Guide for Clinical Practitioners. Cham: Springer International Publishing , 2021. S. 201-214

Engel J, Wollmer MA, Hösl K, Krüger THC. Cognitive Disorders. In: Lew-Starowicz Michal;Giraldi,Annamaria;Krüger,Tillmann H. C.[Hrsg.]: Psychiatry and Sexual Medicine: A Comprehensive Guide for Clinical Practitioners. Cham: Springer International Publishing , 2021. S. 191-199

Gibbels C, Kneer J, Tenbergen G, Krüger THC. Sexual Violence: How to Deal with It in Psychiatry. In: Lew-Starowicz Michal;Giraldi,Anna maria;Krüger,Tillmann H. C.[Hrsg.]: Psychiatry and Sexual Medicine: A Comprehensive Guide for Clinical Practitioners. Cham: Springer International Publishing , 2021. S. 373-391

Kruger THC, Giraldi A, Tenbergen G. The Neurobiology of Sexual Responses and its Clinical Relevance. In: Lew-Starowicz Michal;Giraldi,Annamaria;Krüger,Tillmann H. C.[Hrsg.]: Psychiatry and Sexual Medicine A Comprehensive Guide for Clinical PractitionerseBook Collection. Cham: Springer International Publishing , 2021. S. 71-84

Herausgeberschaften

Lew-Starowicz M, Giraldi A, Krüger THC[Hrsg.]: Psychiatry and Sexual Medicine A Comprehensive Guide for Clinical Practitioners. : Springer International Publishing , 2021. XIX, 510 Seiten

Promotionen

Engel J (Dr. rer. biol. hum.): Clinical characterization of hypersexual behavior.

Gibbels C (Dr. rer. biol. hum.): Vergleich klinischer und bildgebender Charakteristika von Sexualstraftätern im Hell- und Dunkelfeld und ihre möglichen Konsequenzen in der Behandlung.

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. Martina de Zwaan
Tel.: 0511-532 6570 • E-Mail: deZwaan.Martina@mh-hannover.de

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Optimierte psychoonkologische Versorgung durch einen inter- disziplinären Versorgungsalgorithmus vom Screening zur Intervention (OptiScreen)
» Projektleitung: Zimmermann, Tanja (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Behavioral and dietary intervention to reduce weight in adult overweight and obese kidney transplant recipients.
» Projektleitung: Nöhre, Mariel (Dr.); Förderung: Transplantationszentrum

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Zwaan, Martina (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Einflussfaktoren auf psychischen Distress bei Personen mit hereditären Tumordispositionssyndromen und ihren Angehörigen (gemeinsamGEN)
» Projektleitung: Zimmermann, Tanja (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Food Addiction / Eating Addiction
» Projektleitung: Albayrak, Özgür (Dr.); Förderung: Institut Danone Ernährung für Gesundheit e. V.

Hannoveraner Psychoonkologie
» Projektleitung: Zimmermann, Tanja (Prof. Dr.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research

Längsschnittanalyse des psycho-onkologischen Unterstützungsbedarfs bei Patienten und deren Angehörigen stratifiziert nach biopsychosozialen Einflussfaktoren (LUPE)
» Projektleitung: Zimmermann, Tanja (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Präoperative Optimierung von Patientenerwartungen zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Patienten der Herzchirurgie (PSY-HEART II)
» Projektleitung: Zimmermann, Tanja (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Wirksamkeit teambasierter Behandlung für psychisch belastete Patienten in der Sekundärprävention der chronischen koronaren Herzk Herzkrankheit - eine randomisiert-kontrollierte Studie
» Projektleitung: Zwaan, Martina (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Originalpublikationen

Bendix MC, Stephan M, Nöhre M, Wunsch-Leiteritz W, Schmidt H, Tiegs G, Harder J, de Zwaan M. Antimicrobial peptides in patients with anorexia nervosa: comparison with healthy controls and the impact of weight gain. Sci.Rep. 2020;10(1):22223

Bock C, Heitland I, Zimmermann T, Winter L, Kahl KG. Secondary Traumatic Stress, Mental State, and Work Ability in Nurses-Results of a Psychological Risk Assessment at a University Hospital. Front.Psychiatry. 2020;11:298

Brederecke J, Scott JL, de Zwaan M, Brähler E, Neuner F, Quinn M, Zimmermann T. Psychometric properties of the German version of the Self-Image Scale (SIS-D). PLoS One 2020;15(3)::e0240619

Brederecke J, Zimmermann T. Psychometric properties of the German version of the Self Image Scale (SIS-D) in a sample of cancer patients. PLoS One 2020;15(10):

Bryois J, Skene NG, Hansen TF, Kogelman LJA, Watson HJ, Liu Z, Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, International Headache Genetics Consortium, 23andMe Research Team, Brueggeman L, Breen G, Bulik CM, Arenas E, Hjerling-Leffler J, Sullivan PF. Genetic identification of cell types underlying brain complex traits yields insights into the etiology of Parkinson's disease. Nat.Genet. 2020;52(5):482-493

Bünemann M, Bauer-Hohmann M, Klewitz F, Kyaw Tha Tun EM, Tegtbur U, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Beliefs about immunosuppressant medication and correlates in a German kidney transplant population. J.Psychosom.Res. 2020;132:109989

Christiansen H, Chavanon ML, Hirsch O, Schmidt MH, Meyer C, Müller A, Rumpf HJ, Grigorev I, Hoffmann A. Use of machine learning to classify adult ADHD and other conditions based on the Conners' Adult ADHD Rating Scales. Sci.Rep. 2020;10(1):18871

de Boer S, Klewitz F, Bauer-Hohmann M, Schiffer L, Tegtbur U, Pape L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Knowledge About Immunosuppressant Medication and Its Correlates in a German Kidney Transplant Population - Results of a KTx360 degrees Substudy. Patient Prefer Adherence 2020;14:1699-1708

de Zwaan M, Fischer-Jacobs J, Wabitsch M, Reinehr T, Meckes-Ferber S, Crosby RD. Development and Psychometric Evaluation of an Instrument Assessing Barriers to Growth Hormone Treatment (BAR-GHT). Front.Endocrinol.(Lausanne) 2020;11:84

Gajda J, Thiel B, Zimmermann T. Hilfreiche psychosoziale Unterstützung für Eltern in der pädiatrischen Onkologie: eine qualitative Erfassung aus interdisziplinärer Sicht in Deutschland. Monatsschr Kinderh 2020;

Gawinski L, Stiel S, Schneider N, Zimmermann T, Herbst FA. Methodological Reflections on the Recruitment of Adult Child-Parent Dyads for End-of-Life Research in Germany: Experiences From the Dy@EoL Study. J.Pain Symptom Manage. 2020;

Georgiadou E, Hillemacher T, Müller A, Koopmann A, Lemenager T, Kiefer F. Die COVID-19-Pandemie als idealer Nährboden für Süchte. Dtsch Arztebl 2020;117(25):A1251-A1254

Hanke AA, Sundermeier T, Boeck HT, Schieffer E, Boyen J, Braun AC, Rolff S, Stein L, Kück M, Schiffer M, Pape L, de Zwaan M, Haufe S, Kerling A, Tegtbur U, Nohre M. Influence of Officially Ordered Restrictions During the First Wave of COVID-19 Pandemic on Physical Activity and Quality of Life in Patients after Kidney Transplantation in a Telemedicine Based Aftercare Program-A KTx360 degrees Sub Study. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(23):9144

Herrmann-Lingen C, Albus C, de Zwaan M, Geiser F, Heinemann K, Hellmich M, Michal M, Sadlonova M, Tostmann R, Wachter R, Herbeck Belnap B. Efficacy of team-based collaborative care for distressed patients in secondary prevention of chronic coronary heart disease (TEACH): study protocol of a multicenter randomized controlled trial. BMC Cardiovasc.Disord. 2020;20(1):520

Hilbert A, Herpertz S, Zipfel S, Tuschen-Caffier B, Friederich HC, Mayr A, de Zwaan M. Psychopathological Networks in Cognitive-Behavioral Treatments for Binge-Eating Disorder. Psychother.Psychosom. 2020;89(6):379-385

Horschke S, Steinmann D, Christiansen H, de Zwaan M, Zimmermann T. Body image in men with prostate or laryngeal cancer and their female partners. Z.Psychosom. Med.Psychother. 2020;66(3):287-301

Köhler H, Dorozhkina R, Gruner-Labitzke K, de Zwaan M. Specific Health Knowledge and Health Literacy of Patients before and after Bariatric Surgery: A Cross-Sectional Study. Obes.Facts 2020;13(2):166-178

Legenbauer T, Müller A, de Zwaan M, Herpertz S. Body Image and Body Avoidance Nine Years After Bariatric Surgery and Conventional Weight Loss Treatment. Front.Psychiatry. 2020;10:945

Lemenager T, Neissner M, Koopmann A, Reinhard I, Georgiadou E, Müller A, Kiefer F, Hillemacher T. COVID-19 Lockdown Restrictions and Online Media Consumption in Germany. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;18(1):

Lescher M, Wegmann E, Müller SM, Laskowski NM, Wunder R, Jimenez-Murcia S, Szycik GR, de Zwaan M, Müller A. A Randomized Study of Food Pictures-Influenced Decision-Making Under Ambiguity in Individuals With Morbid Obesity. Front.Psychiatry. 2020;11:822

Mazhari AL, de Zwaan M, Tegtbur U, Pape L, Schiffer M. Die Versorgung von Patienten nach Nierentransplantation außerhalb der Regelversorgung: Herausforderungen und Chancen für die Nachsorge von Patienten im Projekt NTx360°. Nieren Hochdruck 2020;49(9):381-389

Meyer T, Rothe I, Staab J, Deter HC, Fangauf SV, Hamacher S, Hellmich M, Jünger J, Ladwig KH, Michal M, Petrowski K, Ronel J, Söllner W, Weber C, de Zwaan M, Williams RB, Albus C, Herrmann-Lingen C, SPIRR-CAD Investigators. Length Polymorphisms in the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and the Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region Constitute a Risk Haplotype for Depression in Patients with Coronary Artery Disease. Biochem.Genet. 2020;58(4):631-648

Muldbucker P, Steinmann D, Christiansen H, de Zwaan M, Zimmermann T. Are women more afraid than men? Fear of recurrence in couples with cancer - predictors and sex-role-specific differences. J.Psychosoc.Oncol. 2021;39(1):89-104

Müller A, Claes L, Birlin A, Georgiadou E, Laskowski NM, Steins-Loeber S, Brand M, de Zwaan M. Associations of Buying-Shopping Disorder Symptoms with Identity Confusion, Materialism, and Socially Undesirable Personality Features in a Community Sample. Eur.Addict.Res. 2021;27(2):142-150

Müller A, Trotzke P, Laskowski NM, Brederecke J, Georgiadou E, Tahmassebi N, Hillemacher T, de Zwaan M, Brand M. Der Pathological Buying Screener: Validierung in einer klinischen Stichprobe. Psychother.Psychosom.Med.Psychol. 2020;

Munn-Chernoff MA, Johnson EC, Chou YL, Coleman JRI, Thornton LM, Walters RK, Yilmaz Z, Baker JH, Hubel C, Gordon S, Medland SE, Watson HJ, Gaspar HA, Bryois J, Hinney A, Leppa VM, Mattheisen M, Ripke S, Yao S, Giusti-Rodriguez P, Hanscombe KB, Adan RAH, Alfredsson L, Ando T, Andreassen OA, Berrettini WH, Boehm I, Boni C, Boraska Perica V, Buehren K, Burghardt R, Cassina M, Cichon S, Clementi M, Cone RD, Courtet P, Crow S, Crowley JJ, Danner UN, Davis OSP, de Zwaan M, Dedoussis G, Degortes D, DeSocio JE, Dick DM, Dikeos D, Dina C, Dmitrzak-Weglarz M, Docampo E, Duncan LE, Egberts K, Ehrlich S, Escaramis G, Esko T, Estivill X, Farmer A, Favaro A, Fernandez-Aranda F, Fichter MM, Fischer K, Focker M, Foretova L, Forstner AJ, Forzan M, Franklin CS, Gallinger S, Giegling I, Giuranna J, Gonidakis F, Gorwood P, Gratacos Mayora M, Guillaume S, Guo Y, Hakonarson H, Hatzikotoulas K, Hauser J, Hebebrand J, Helder SG, Herms S, Herpertz-Dahlmann B, Herzog W, Huckins LM, Hudson JI, Imgart H, Inoko H, Janout V, Jimenez-Murcia S, Julia A, Kalsi G, Kaminska D, Karhunen L, Karwautz A, Kas MJH, Kennedy JL, Keski-Rahkonen A, Kiezebrink K, Kim YR, Klump KL, Knudsen GPS, La Via MC, Le Hellard S, Levitan RD, Li D, Lilenfeld L, Lin BD, Lissowska J, Luykx J, Magistretti PJ, Maj M, Mannik K, Marsal S, Marshall CR, Mattingsdal M, McDevitt S, McGuffin P, Metspalu A, Meulenbelt I, Micali N, Mitchell K, Monteleone AM, Monteleone P, Nacmias B, Navratilova M, Ntalla I, O'Toole JK, Ophoff RA, Padyukov L, Palotie A, Pantel J, Papezova H, Pinto D, Rabionet R, Raevuori A, Ramoz N, Reichborn-Kjennerud T, Ricca V, Ripatti S, Ritschel F, Roberts M, Rotondo A, Rujescu D, Rybakowski F, Santonastaso P, Scherag A, Scherer SW, Schmidt U, Schork NJ, Schosser A, Seitz J, Slachtova L, Slagboom PE, Slof-Op't Landt MCT, Slopien A, Sorbi S, Swiatkowska B, Szatkiewicz JP, Tachmazidou I, Tenconi E, Tortorella A, Tozzi F, Treasure J, Tsitsika A, Tyszkiewicz-Nwafor M, Tziouvas K, van Elburg AA, van Furth EF, Wagner G, Walton E, Widen E, Zeggini E, Zerwas S, Zipfel S, Bergen AW, Boden JM, Brandt H, Crawford S, Halmi KA, Horwood LJ, Johnson C, Kaplan AS, Kaye WH, Mitchell J, Olsen CM, Pearson JF, Pedersen NL, Strober M, Werge T, Whiteman DC, Woodside DB, Grove J, Henders AK, Larsen JT, Parker R, Petersen LV, Jordan J, Kennedy MA, Birgegard A, Lichtenstein

P, Norring C, Landen M, Mortensen PB, Polimanti R, McClintick JN, Adkins AE, Aliev F, Bacanu SA, Batzler A, Bertelsen S, Biernacka JM, Bigdeli TB, Chen LS, Clarke TK, Degenhardt F, Docherty AR, Edwards AC, Foo JC, Fox L, Frank J, Hack LM, Hartmann AM, Hartz SM, Heilmann-Heimbach S, Hodgkinson C, Hoffmann P, Hottenga JJ, Konte B, Lahti J, Lahti-Pulkkinen M, Lai D, Ligthart L, Loukola A, Maher BS, Mbarek H, McIntosh AM, McQueen MB, Meyers JL, Milaneschi Y, Palviainen T, Peterson RE, Ryu E, Saccone NL, Salvatore JE, Sanchez-Roige S, Schwandt M, Sherva R, Streit F, Strohmaier J, Thomas N, Wang JC, Webb BT, Wedow R, Wetherill L, Wills AG, Zhou H, Boardman JD, Chen D, Choi DS, Copeland WE, Culverhouse RC, Dahmen N, Degenhardt L, Domingue BW, Frye MA, Gaebel W, Hayward C, Ising M, Keyes M, Kiefer F, Koller G, Kramer J, Kuperman S, Lucae S, Lynskey MT, Maier W, Mann K, Mannisto S, Muller-Myhsok B, Murray AD, Nurnberger JI, Preuss U, Raikkonen K, Reynolds MD, Ridinger M, Scherbaum N, Schuckit MA, Soyka M, Treutlein J, Witt SH, Wodarz N, Zill P, Adkins DE, Boomsma DI, Bierut LJ, Brown SA, Bucholz KK, Costello EJ, de Wit H, Diazgranados N, Eriksson JG, Farrer LA, Foroud TM, Gillespie NA, Goate AM, Goldman D, Grucza RA, Hancock DB, Harris KM, Hesselbrock V, Hewitt JK, Hopfer CJ, Iacono WG, Johnson EO, Karpyak VM, Kendler KS, Kranzler HR, Krauter K, Lind PA, McGue M, MacKillop J, Madden PAF, Maes HH, Magnusson PKE, Nelson EC, Nothen MM, Palmer AA, Penninx BWJH, Porjesz B, Rice JP, Rietschel M, Riley BP, Rose RJ, Shen PH, Silberg J, Stallings MC, Tarter RE, Vanyukov MM, Vrieze S, Wall TL, Whitfield JB, Zhao H, Neale BM, Wade TD, Heath AC, Montgomery GW, Martin NG, Sullivan PF, Kaprio J, Breen G, Gelernter J, Edenberg HJ, Bulik CM, Agrawal A. Shared genetic risk between eating disorder- and substance-use-related phenotypes: Evidence from genome-wide association studies. Addict.Biol. 2021;26(1):e12880

Neumann M, de Zwaan M. Restriktives Essverhalten und langfristige Gewichtsabnahme. Adipositas 2020;14(2):107-113

Nöhre M, Paslakis G, Albayrak O, Bauer-Hohmann M, Brederecke J, Eser-Valeri D, Tudorache I, de Zwaan M. Factor Analyses and Validity of the Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) in a Large Sample of Lung Transplant Candidates. Front.Psychiatry. 2020;11:373

Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M. Obesity After Kidney Transplantation-Results of a KTx360 degrees Substudy. Front.Psychiatry. 2020;11:399

Paracka L, Wegner F, Escher C, Klietz M, de Zwaan M, Abdallat M, Saryyeva A, Krauss JK. Body Concept and Quality of Life in Patients with Idiopathic Dystonia. Brain Sci. 2020;10(8):E488 [pii]

Paslakis G, Richardson C, Nöhre M, Brähler E, Holzapfel C, Hilbert A, de Zwaan M. Prevalence and psychopathology of vegetarians and vegans - Results from a representative survey in Germany. Sci.Rep. 2020;10(1):6840

Peters L, Brederecke J, Franzke A, de Zwaan M, Zimmermann T. Psychological Distress in a Sample of Inpatients With Mixed Cancer-A Cross-Sectional Study of Routine Clinical Data. Front.Psychol. 2020;11:591771

Pohlmann D, Barth A, Macedo S, Pleyer U, Winterhalter S, Albayrak O. The impact of impending / onset of vision loss on depression, anxiety, and vision-related quality of life in Birdshot-Retinochoroiditis and Serpiginous Choroiditis. PLoS One 2020;15(10):e0239210

Raemen L, Luyckx K, Müller A, Buelens T, Verschueren M, Claes L. Non-Suicidal Self-Injury and Pathological Buying in Community Adults and Patients with Eating Disorders: Associations with Reactive and Regulative Temperament. Psychol.Belg. 2020;60(1):396-410

Rothe HM, Cuntz U, Driessen M, Jäger B, Krüger C, Längle G, Bergmann G, Heuft G. Psychosomatische Institutsambulanzen (PsIA) - und (k)ein Ende. Ein guter Anfang, der nun weiterentwickelt werden will. Z.Psychosom.Med.Psychother. 2020;66(1):32-46

Rumpf HJ, Brand M, Wegmann E, Montag C, Müller A, Müller K, Wölfling K, Stark R, Steins-Löber S, Hayer T, Schlossarek S, Hoffmann H, Leménager T, Lindenberg K, Thomasius R, Batra A, Mann K, te Wildt B, Mößle T, Rehbein F. Covid-19-Pandemie und Verhaltenssüchte. Sucht 2020;66(4):212-216

Schwenger-Fink C, Bergmann I, Zimmermann T. Wissen und Handeln – Erziehungsbedarf von Müttern mit Kleinkindern: Eine qualitative Untersuchung. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 2020;68(4):243-251

Stavropoulos V, Baynes KL, O'Farrel DL, Gomez R, Mueller A, Yucel M, Griffiths M. Inattention and Disordered Gaming: Does Culture Matter?. Psychiatr.Q. 2020;91(2):333-348

Stavropoulos V, Gomez R, Mueller A, Yucel M, Griffiths M. User-avatar bond profiles: How do they associate with disordered gaming?. Addict.Behav. 2020;103:106245

Steins-Loeber S, Lörsch F, van der Velde C, Müller A, Brand M, Duka T, Wolf OT. Does acute stress influence the Pavlovian-to-instrumental transfer effect? Implications for substance use disorders. Psychopharmacology (Berl) 2020;237(8):2305-2316

Trotzke P, Müller A, Brand M, Starcke K, Steins-Loeber S. Buying despite negative consequences: Interaction of craving, implicit cognitive processes, and inhibitory control in the context of buying-shopping disorder. Addict.Behav. 2020;110:

Voderholzer U, de Zwaan M, Löwe B, Schulze U, Herpertz-Dahlmann B. Transition von Adoleszenten mit Essstörungen in das Erwachsenenalter: Das Positionspapier der Task-Force Transitionspsychiatrie der DGKJP und DGPPN. Z.Kinder Jugendpsychiatr.Psychother. 2020;48(6):443-447

Waldenburger N, Steinecke M, Peters L, Jünemann F, Bara C, Zimmermann T. Depression, anxiety, fear of progression, and emotional arousal in couples after left ventricular assist device implantation. ESC.Heart Fail. 2020;7(5):3022-3028

Zimmermann T, Dolle S, Waldenburger N, Junemann F, Bara C. Relationship quality, dyadic coping, and depression in couples with left ventricular assist device implantation. Eur.J.Cardiovasc.Nurs. 2020;

Übersichtsarbeiten

Brand M, Rumpf HJ, Demetrovics Z, MÜller A, Stark R, King DL, Goudriaan AE, Mann K, Trotzke P, Fineberg NA, Chamberlain SR, Kraus SW, Wegmann E, Billieux J, Potenza MN. Which conditions should be considered as disorders in the International Classification of Diseases (ICD-11) designation of"other specified disorders due to addictive behaviors"?. J.Behav.Addict. 2020;

de Zwaan M, Müller A. Depression und Suizid/Suizidalität nach adipositaschirurgischen Eingriffen. Adipositas 2020;14(4):224-228

de Zwaan M, Tigges-Limmer K, Spaderna H. Warten auf ein neues Herz. Herz heute 2020;(3)24-29

Laskowski NM, Meyer V, Trillmich T, Ernst A, Müller A. Empfehlungen zur Implementierung eines Beratungsangebots bei exzessivem Medienkonsum und internetbezogenen Störungen. Suchttherapie 2021;22(1):44-51

Müller A, Claes L, Kyrios M. Object attachment in buying-shopping disorder. Curr.Opin.Psychol. 2020;39:115-120

Müller A, Wölfling K, Müller KW. Störungen durch abhängiges Verhalten. Psychotherapeut 2020;65(1):53-66

Paixao C, Dias CM, Jorge R, Carraca EV, Yannakoulia M, de Zwaan M, Soini S, Hill JO, Teixeira PJ, Santos I. Successful weight loss maintenance: A systematic review of weight control registries. Obes.Rev. 2020;21(5):e13003

Zimmermann T. Krebs und Sexualität. Haut 2020;31(1):104-107

Buchbeiträge, Monografien

de Zwaan M, Herpertz-Dahlmann B. Essstörungen (ICD-10 F50). In: Voderholzer Ulrich;Hohagen ,Fritz;Adli,Mazda;Barton,Barbara[Hrsg.]: Therapie psychischer Erkrankungen : state of the art : 2020. München: Elsevier , 2020. S. 343-358

de Zwaan M, Zipfel S. Anorexia nervosa und Bulimia nervosa. In: Egle Ulrich Tiber;Heim,Christine;Strauß,Bernhard;von Känel,Roland[Hrsg.]: Psychosomatik - neurobiologisch fundiert und evidenzbasiert : ein Lehr- und Handbuch. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer , 2020. S. 375-384

Müller A, Brand M, Mitchell JE, de Zwaan M. Internet Shopping Disorder. In: Potenza Marc N.;Faust,Kyle A.;Faust,David[Hrsg.]: The Oxford Handbook of Digital Technologies and Mental Health. New York,NY: Oxford University Press , 2020. S. 212-223

Pape L, Mazhari AL, Nolting HD, Wolff JK, Gertges R, Hartleib-Otto M, de Zwaan M, Tegtbur U, Lonnemann G, Kliem V, Feldhaus F, Hellrung N, Schiffer M. NTx360° - ein klinik- und sektorenübergreifendes koordiniertes, multimodales, telemedizinbasiertes Nachsorgemodell nach Nierentransplantation. In: Pfannstiel Mario A.;Jaeckel,Roger;Da-Cruz,Patrick[Hrsg.]: Market Access im Gesund-

heitswesen : Hürden und Zugangswege zur Gesundheitsversorgung. Wiesbaden, Heidelberg: Springer Gabler , 2020. S. 269-286

Diegelmann C, Isermann M, Zimmermann T. Therapie-Tools Psychoonkologie Mit E-Book inside und Arbeitsmaterial. In: . . Weinheim: Beltz , 2020. S. 286 Seiten

Herausgeberschaften

Müller A, Laskowski NM, Tahmassebi N[Hrsg.]: Therapie-Tools Kaufsucht mit E-Book inside und Arbeitsmaterial. : Beltz , 2020. 127 Seiten

Promotionen

Abeling BL (Dr. med.): Negative Effekte von Psychotherapie: Häufigkeit und Korrelate in einer klinischen Stichprobe.

Dorozhkina R (Dr. med.): Spezifisches Gesundheitswissen und Gesundheitskompetenz von Patienten vor und nach Adipositaschirugie.

Hannighofer J (Dr. rer. biol. hum.): Langfristige Effekte zwischen Beziehungsqualität, Partnerschaftsstabilität und Lebenszufriedenheit und deren Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden von Mutter und Kind eine 10-Jahres Untersuchung.

Klewitz FS (Dr. rer. biol. hum.): A deeper insight into the adherence of kidney transplant recipients.

Laskowski, Nora M (Dr. rer. biol. hum.): Delphi-Studie zur Entwicklung von Diagnosekriterien für pathologisches Kaufen = Development of diagnostic criteria for buying-shopping disorder by using the Delphi-method.

Rauch SL (Dr. med.): Dyadisches Coping bei Patienten mit Prostata- und Kehlkopfkrebs und ihren Partnerinnen Untersuchung von krebs- und paarspezifischen Unterschieden sowie Assoziationen von dyadischem Coping mit alters- und krebsbedingtem Distress.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Müller, Astrid Gertrud Margarete (Prof. Dr. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Essstörungen DGESS, Deutschland, Vorstandsmitglied; Deutsche Gesellschaft für für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation DGVM, Deutschland, Vorstandsmitglied; International Society for the Study of Behavioral Addictions ISSBA, Deutschland, Vorstandsmitglied; Journal of Behavioral Addictions, Deutschland, Editorial Board – Mitglied

Klinik für Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. Carsten Framme, MBA

Tel.: 0511-532 3060 • https://www.mhh.de/augenklinik

Keywords: microRNAs, geographische Atrophie, neovaskuläre AMD, diabetisches Makulaödem, retinaler Venenverschluss, Multikinaserezeptorinhibitoren

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivität unserer Augenklinik umfasst die Gebiete der klinischen und präklinischen Studien sowie den Bereich der experimentellen Augenheilkunde.

Den Bereich der (prä-)klinischen Studien koordiniert unser Studienzentrum unter der Leitung von Frau Dr. Anna Bajor. Der wissenschaftliche Fokus liegt dabei auf Therapiestudien bei Netzhauterkrankungen, die z.B. 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 (RCTs) der Phasen I - IV und Investigator-Initiated Trials (IITs). In enger Zusammenarbeit mit dem 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, die Innere Medizin, die Pädiatrie und die Neonatologie.

Im Bereich der experimentellen Augenheilkunde konnten wir in den vergangenen Jahren unser Forschungslabor unter der Leitung von Herrn Dr. Heiko Fuchs neu aufbauen. Zu den Forschungsschwerpunkten gehört u.a. die Entwicklung neuer translationaler Ansätze, zum Beispiel durch temporäre Veränderung der microRNA-Expression bei Netzhauterkrankungen, sowie die Hemmung von überschießenden Wundheilungsprozessen (Fibrose) durch den Einsatz von microRNAs oder Multikinaserezeptorinhibitoren. So konnten wir im Jahr 2020, in Zusammenarbeit mit Glaukom-Patienten und den Chirurgen der Augenklinik, erfolgreich Medikamente an humanen Primärzellen in vitro testen und somit neue, potentielle Ansätze zur medikamentösen Behandlung im Bereich der Glaukomchirurgie identifizieren. Die im Zellkulturmodell identifizierten microRNAs mit antifibrotischen Potential werden zurzeit in Zusammenarbeit mit der AG Tode an Mäusen in vivo getestet.

Zu den experimentellen Kooperationspartnern der Augenklinik an der MHH gehören u.a. das Institut für molekulare und translationale Therapiestrategien (IMTTS), das Laserzentrum Hannover (LZH), das Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen (IFUM) , das Institut für Werkstoffkunde (IW) der Leibniz Universität Hannover, die Rowiak GmbH und Implandata Ophthalmic Products GmbH, die Augenärzte am Aegi MVZ GmbH, das Institut für Biomedizinische Optik in Lübeck und das Institut für Transfusionsmedizin.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

FibrOphthal

MicroRNA vermittelte Fibrosehemmung zur Behandlung ophthalmologischer Erkrankungen

Hintergrund

Die Wundheilung ist ein elementarer biologischer Prozess, der den systematischen Ersatz von verletzten Zellen ermöglicht. Eine verlängerte und exzessive Wundheilung kann jedoch zu einem pathologischen Zustand der Fibrose führen. Fibrose kann definiert werden

als eine Störung normaler struktureller Gewebekomponenten mit übermäßiger Anhäufung von Proteinen der extrazellulären Matrix (ECM), die zu deformierten und nicht funktionierenden Geweben und Organen führt. Dieser Prozess läuft typischerweise über viele Monate bis Jahre ab und kann zu einem vollständigen Organversagen führen. Fibrose spielt eine herausragende Rolle bei einer Vielzahl ophthalmologischer Erkrankungen und führt häufig zur funktionellen Einschränkung des Auges mit einhergehender Minderung der Sehkraft bis hin zur Erblindung des Auges.

Ein Schlüsselmerkmal der pathologischen Fibrose ist, dass sich Fibroblasten in Myofibroblasten umwandeln, ein Vorgang der auch als Myofibroblasten-Transition bezeichnet wird. Eine ähnliche Transition wurde auch bei epithelialen Zellen, beispielsweise bei retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) beobachtet, wobei diese von ihrem ursprünglichen epithelialen Zustand in einen mesenchymalen Zustand übergehen. Diese Umwandlung wird als Epitheliale-Mesenchymale Transition (EMT) bezeichnet [1].

Zielsetzung

EMT-vermittelte Fibrose spielt bei einer Vielzahl ophthalmologischer Erkrankungen eine Rolle. Wir planen die EMT zu hemmen, oder gar umzukehren, um eine mögliche Therapie ophthalmologischer Erkrankungen zu finden.

Der Grundstein für diese Forschung wurde an unserem Institut in der Veröffentlichung „The microRNAs miR-302d and miR-93 inhibit TGFB-mediated EMT and VEGFA secretion from ARPE-19 cells" durch die Autoren Fuchs et al. gelegt [2]. Diesen gelang es eine geeignete microRNA zur Hemmung der Epithelial-Mesenchymalen Transition (EMT) zu identifizieren und deren Wirksamkeit bis in die Zellkultur nachzuweisen. Im Rahmen des aktuellen Projekts wird nun der Effekt der Micro-RNA-302d auf 4 Augenerkrankungen im Tiermodell untersucht:

1. Offenwinkelglaukom.
2. Narbenbildung im Rahmen der Glaukomchirurgie.
3. Narbeninduzierte Netzhautablösung im Rahmen der proliferativen Vitreoretinopathie (PVR).
4. Fibrotische feuchte Makuladegeneration.

Methoden

Hierzu wurden in unserem neu gegründeten Translational Vision Science Lab bereits 2 Mausmodelle etabliert. Normalerweise wird die Abflussrate des Kammerwassers durch die Veränderung der Porengröße, ähnlich wie bei einem Filter, reguliert. Die Porengröße wird durch den Auf- und Abbau von extrazellulärer Matrix (ECM) bestimmt[3]. Kommt es zu einer Dysregulation der ECM Homöostase, so steigt der Augeninnendruck an, ein Offenwinkelglaukom entsteht. Um das Offenwinkelglaukom in der Maus zu imitieren wird Dexamethason in den Bindehautsack injiziert. In der Folge fibrosiert das Trabekelmaschenwerk, der Augeninnendruck steigt [4]. Der Augendruck der Maus wird mittels iCare® Tonometrie gemessen (siehe Abbildung 1)



Abb. 1 Beispielbild einer Augendruckmessung in der Maus mittels iCare@ Tonometer.

Im Modell der Vernarbung nach Glaukomchirurgie, wird ein künstlicher Abfluss in das Auge operiert. Dieser vernarbt in der Folge; ein bekanntes Problem beim Menschen. Bisher gibt es keine Möglichkeit, diese Vernarbung zu unterbinden. Auch hier könnte die Hemmung der EMT helfen. Wir haben ein Mausmodell der Glaukomchirurgie (Trabekulektomie) erfolgreich etabliert.

Nächste Schritte

In den kommenden Monaten wird der mögliche Weg der Transfektion von Trabekelmaschenwerk-Zellen, Tenonzellen und RPE Zellen mit der miR-302d erforscht. Erst wenn die microRNA in die Zielzelle gebracht werden kann, wird sie im Tiermodell eingesetzt.

Wir hoffen, dass wir mithilfe dieser microRNA die Vernarbung hemmen und damit die genannten Augenerkrankungen therapieren können.

Literaturverzeichnis:

1. Tamiya, S., Liu, L. & Kaplan, H. J. Epithelial-Mesenchymal Transition and Proliferation of Retinal Pigment Epithelial Cells Initiated upon Loss of Cell-Cell Contact. Investig. Opthalmology Vis. Sci. 51, 2755 (2010).
2. Fuchs, H. R., Meister, R., Lotke, R. & Framme, C. miR-302d and miR-93 inhibit TGFB-mediated EMT and VEGFA secretion from ARPE-19 cells. Exp. Eye Res
3. Agarwal, P. & Agarwal, R. Trabecular meshwork ECM remodeling in glaucoma: could RAS be a target? Expert Opin. Ther. Targets 22, 629–638 (2018).
4. Gaurang C. Patel, Tien N. Phan, Prabhavathi Maddineni, Ramesh B. Kasetti, J. Cameron Millar, Abbot F. Clark, and Gulab S. Zode Dexamethasone-Induced Ocular Hypertensionin Mice Am J Pathol, 187: 713e723 (2017)

» Projektleitung: Tode, Jan (Dr.), Volkmann, Ingo Roland (Dr.), Fuchs, Heiko Ralph (Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Beobachtungsstudie zur intravitrealen Therapie mittels anti-VEGF bei Makulaödem

» Projektleitung: Volkmann, Ingo Roland (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.)

Retinale Mikroangiopathie bei SARS-CoV-2-positiven Patienten

» Projektleitung: Volkmann, Ingo Roland (Dr.), Tode, Jan (Dr.)

Untersuchung von kindlichen Katarakten hinsichtlich genetischer und biologischer Veränderungen

» Projektleitung: Hufendiek, Karsten (Dr.), Brockmann, Dorothee (Dr.), Volkmann, Ingo Roland (Dr.)

Untersuchung der Durchblutung des Sehnervenkopfes vor und nach operativer Versorgung von Orbitafrakturen mit patientenspezifischem Implantat mittels OCT-Angiographie (ULTRA)

» Projektleitung: Rosenstein, Christopher (Dr.), Hufendiek, Karsten (Dr.)

Identifikation von microRNAs in der Glaskörperflüssigkeit im Rahmen einer Vitrektomie bei Patienten mit einer Amotio retinae oder bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie

» Projektleitung: Volkmann, Ingo Roland (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.), Pielen,Amelie (PD Dr.), Junker, Bernd (Dr.)

A Multicenter, Double-Maske, Randomized, Dose-Ranging Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Conbercept Intravitreal Injection in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration.

» Projektleitung: Pielen, Amelie (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: Chengdu Kanghong Biotechnology Co.

A multi-center, single-arm, interventional Phase 4 study to evaluate a Treat and Extend regimen of intravitreal afibercept for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. CENTERA

» Projektleitung: Bühler, Anima Desiree (Dr.), Pielen, Amelie (PD Dr.), Junker, Bernd (Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator Controlled Study to Evaluate the efficacy and safety of FARICIMAB in Patients with neovascular age-related macular degeneration GR40844, (LUCERNE)

» Projektleitung: Pielen, Amelie (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, active Compartor Controlled study to evaluate the efficacy and safety of RO6867461 in Patients with diabetic macular edema (YOSEMITE) GR40349

» Projektleitung: Framme, Carsten (Prof. Dr.), Bajor, Anna (Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

A Phase 2, Prospective, Randomized, Double-masked, Active Comparatorcontrolled, Multi-center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Repeated Intravitreal Administration of KSI-301 in Subjects with Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration

» Projektleitung: Bajor, Anna (Dr.), Pielen, Amelie (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: PPD Global Ltd.

A PHASE 3 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-MASKED, SHAMCONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVITREAL ADMINISTRATION OF ZIMURA (COMPLEMENT C5 INHIBITOR) IN PATIENTS WITH GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO DRY AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

» Projektleitung: Bajor, Anna (Dr.), Pielen, Amelie (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: TFS Trial Form Support GmbH

A randomized, active-controlled, patient and investigatormasked, multiple dose proof -of-concept study of intravitreal LK651 in patients with diabetic macular edema

» Projektleitung: Bajor, Anna (Dr.), Pielen, Amelie (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

An Eighteen-Month, Two-Arm, Randomized, Double- Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Macular Edema secondary to Central Retinal Vein Occlusion (RAVEN)

» Projektleitung: Pielen, Amelie (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Managing neovascular age-related macular degeneration (nAMD) over 2 years with a Treat and Extend (T&E) Regimen of 2 mg intravitreal aflibercept - a randomized, open-Label, active-controlled, parallel-group Phase IV/IIIb study (ARIES)

» Projektleitung: Pielen, Amelie (PD Dr.), Junker, Bernd (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: Bayer Pharma AG

Long-term need of Ranibizumab injections with or without early targeted peripheral laser photocoagulation for treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion - CoRaLa II trial (Combination of Ranibizumab and targeted Laser)

» Projektleitung: Bajor, Anna (Dr.), Pielen, Amelie (PD Dr.), Tode, Jan (Dr.); Förderung: Universität Leipzig

Open-label, Longitudinal, Post-Authorization Safety Study to assess the Safety of Cystadrops® in Pediatric and Adult Cystinosis Patients in Long Term Use

» Projektleitung: Brockmann, Dorothee (Dr.), Bajor, Anna (Dr.), Pielen, Amelie (PD Dr.); Förderung: Orphan Europe SARL

Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Assess the Safety of Cystadrops® in Pediatric Cystinosis Patients from 6 Months to Less Than 2 Years Old

» Projektleitung: Brockmann, Dorothee (Dr.), Bajor, Anna (Dr.), Pielen, Amelie (PD Dr.); Förderung: Orphan Europe SARL

RAINBOW Extension study: an extension study to evaluate the long term efficacy and safety of RAnibizumab compared with laser therapy fro the treatment of INfants Born prematurely With retinopathy of prematurity

» Projektleitung: Pielen, Amelie (PD Dr.), Hufendiek, Karsten (Dr.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Deutsches Frühgeborenenretinopathie-Register

» Projektleitung: Pielen, Amelie (PD Dr.), Hufendiek, Karsten (Dr.), Bajor, Anna (Dr.), Jacobsen, Christina (Dr.), Förderung: Retina.net e.V.

Quantitative optische Kohärenztomographie-Angiographie der makulären Gefäßstruktur und der fovealen avaskulären Zone sowie Segmentierung der Netzhautschichten mittels Spectral domain optischer Kohärenztomographie (SD-OCT) und OCT-Angiographie-Modul bei Patienten mit Morbus Fabry

» Projektleitung: Hufendiek, Katerina (Dr.), Volkmann Ingo (Dr.); Kooperation: Fr. Jessica Kaufeld (Dr.), Fabry Zentrum, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen der MHH

Hereditäre Netzhautdystrophien: Eine quantitative Analyse der Netzhautschichten mittels Spectral Domain Optischer Kohärenztomographie

» Projektleitung: Hufendiek, Katerina (Dr.), Hufendiek, Karsten (Dr.)

Patientenadaptives Drucküberwachungs- und Behandlungssystem zur Glaukomtherapie

» Projektleitung: Fuchs, Heiko Ralph (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.), Lotke, Rishikesh (PhD), Meister, Roland (); Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover (LZH), Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen (IFUM), Institut für Werkstoffkunde (IW) der Leibniz Universität Hannover, Rowiak GmbH, Implandata Ophthalmic Products GmbH, Augenärzte am Aegi MVZ GmbH

Originalpublikationen

Bruns Y, Junker B, Boehringer D, Framme C, Pielen A. Comparison of Macular Pigment Optical Density in Glaucoma Patients and Healthy Subjects - A Prospective Diagnostic Study. Clin.Ophthalmol. 2020;14:1011-1017

Büttner M, Luger B, Abou Moulig W, Junker B, Framme C, Jacobsen C, Knoll K, Pielen A, SRT Study Group. Selective retina therapy (SRT) in patients with therapy refractory persistent acute central serous chorioretinopathy (CSC): 3 months functional and morphological results. Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol. 2020;

Framme C, Gottschling J, Kuiper T, Lobbes W, Palmaers T, Brockmann D, Lagreze WA, Hufen-

diek K. Kostenträgerrechnungen von strabologischen Operationen an einer Universitäts-Augenklinik. Ophthalmologe 2020;117(10):1006-1014

Framme C, Greb O, Bayer S, Buley P, Pielen A, Hufendiek K, Junker B, Volkmann I. Entwicklung eines patientennahen Organisationsmanagements für die intravitreale Injektionstherapie in einem standardisierten"Treat-and-Extend"-Regime an einer Universitäts-Augenklinik. Klin.Monbl Augenheilkd. 2020;

Framme C, Hoerauf H, Wachtlin J, Volkmann I, Bartram M, Junker B, Feltgen N. Retinale Lasertherapie - Fehler vermeiden. Ophthalmologe 2020;117(2):169-188

Fuchs HR, Meister R, Lotke R, Framme C. The microRNAs miR-302d and miR-93 inhibit TGFB-mediated EMT and VEGFA secretion from ARPE-19 cells. Exp.Eye Res. 2020;201:108258

Gellrich MM, Hufendiek K. Pachymetrie mit einer Videospaltlampe. Ophthalmologe 2021;118(2):162-168

Hufendiek K, Hufendiek K, Jägle H, Stöhr H, Book M, Spital G, Rustambayova G, Framme C, Weber BHF, Renner AB, Kellner U. Clinical Heterogeneity in Autosomal Recessive Bestrophinopathy with Biallelic Mutations in the BEST1 Gene. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(24):

Hupe MC, Büttner M, Tabrizi PF, Merseburger AS, Kuczyk MA, Imkamp F. Hemopatch ® as a Hemostatic Agent is Safe in Partial Nephrectomy: A Large, Single-Surgeon Retrospective Evaluation. Adv.Ther. 2021;38(2):1024-1034

Jacobsen C, Volkmann I, Wedegärtner F, Harris J, Bertram B, Gass P, Bambas B, Framme C. Erfahrungen von Aggression und Gewalt gegen Augenärztinnen und Augenärzte. Ophthalmologe 2020;117(8):775-785

Khan M, Cornelis SS, Pozo-Valero MD, Whelan L, Runhart EH, Mishra K, Bults F, AlSwaiti Y, AlTalbishi A, De Baere E, Banfi S, Banin E, Bauwens M, Ben-Yosef T, Boon CJF, van den Born LI, Defoort S, Devos A, Dockery A, Dudakova L, Fakin A, Farrar GJ, Sallum JMF, Fujinami K, Gilissen C, Glavac D, Gorin MB, Greenberg J, Hayashi T, Hettinga YM, Hoischen A, Hoyng CB, Hufendiek K, Jägle H, Kamakari S, Karali M, Kellner U, Klaver CCW, Kousal B, Lamey TM, MacDonald IM, Matynia A, McLaren TL, Mena MD, Meunier I, Miller R, Newman H, Ntozini B, Oldak M, Pietersе M, Podhajcer OL, Puech B, Ramesar R, Rüther K, Salameh M, Salles MV, Sharon D, Simonelli F, Spital G, Steehouwer M, Szaflik JP, Thompson JA, Thuillier C, Tracewska AM, van Zweeden M, Vincent AL, Zanlonghi X, Liskova P, Stöhr H, Roach JN, Ayuso C, Roberts L, Weber BHF, Dhaenens CM, Cremers FPM. Resolving the dark matter of ABCA4 for 1054 Stargardt disease probands through integrated genomics and transcriptomics. Genet.Med. 2020;22(7):1235-1246

Larsen PP, Müller A, Lagreze WA, Holz FG, Stahl A, Krohne TU, German Retina.net ROP Registry Study Group. Incidence of retinopathy of prematurity in Germany: evaluation of current screening criteria. Arch.Dis.Child.Fetal Neonatal Ed. 2020;

Schargus M, Wachtlin J, Aisenbrey S, Blum M, Framme C, Hattenbach LO, Hoerauf H, Kaskel-Paul S, Geerling G. Zum Status der Personalplanung für den ärztlichen Dienst in ophthalmologischen Hauptabteilungen in Deutschland. Ophthalmologe 2020;117(9):905-913

Volkmann I, Knoll K, Wiezorrek M, Greb O, Framme C. Individualized treat-and-extend regime for optimization of real-world vision outcome and improved patients' persistence. BMC Ophthalmol. 2020;20(1):122

Wachtlin J, Eter N, Hasanbasic Z, Keramas G, Rech C, Sachs H, Schilling H, Wiedemann P, Framme C. Importance of continuous treatment with intravitreal aflibercept injections in patients with neovascular age-related macular degeneration-12-month post hoc analysis of the PERSEUS real-world evidence study. Graefes Arch. Clin.Exp.Ophthalmol. 2021;259(3):601-611

Wagner H, Pielen A, Agostini H, Böhringer D, Lagreze WA, Biermann J. Surgical outcomes in patients with optic disc pit maculopathy: does peeling the ILM lead to better outcomes?. Int.Ophthalmol. 2020;40(12):3363-3376

Yu S, Framme C, Menke MN, Berger LE, Zinkernagel MS, Munk MR, Wolf S, Ebneter A. Neuroprotection with rasagiline in patients with macula-off retinal detachment: A randomized controlled pilot study. Sci.Rep. 2020;10(1):4948

Übersichtsarbeiten

Leal-Marin S, Kern T, Hofmann N, Pogozhykh O, Framme C, Borgel M, Figueiredo C, Glasmacher B, Gryshkov O. Human Amniotic Membrane: A

review on tissue engineering, application, and storage. J.Biomed.Mater.Res.B.Appl.Biomater. 2020;

Abstracts

2020 wurden 12 Abstracts publiziert.

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. Thomas Lenarz
Tel.: 0511-532 6565 • E-Mail: Lenarz.Thomas@mh-hannover.de

Forschungsprofil

Die Klinik für HNO-Heilkunde ist eine international renomimerte Institution auf dem Gebiet 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 Cochlea-Implantate bei Ausfall des Innenohrs, zentral auditorische Implantate im Bereich von Mittelhirn und Hirnstamm bei neuraler Taubheit und implantierbare Hörgeräte bei Mittel- und Innenohrschwerhörigkeit.

Damit einher gehen Arbeiten zur Regeneration des Innenohrs, der lokalen Pharmakotherapie von Hörstörungen und der 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 dem Verbundinstitut für Audioneurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA) und anderen Forschungsgruppen im Niedersächsischen Zentrum für Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) sowie 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.

(Angehende) Produktneuheiten können 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-Implantate, implantierbare Hörgeräte) mit mehreren Tausend bereits versorgter Patienten. Viele Produkte namhafter Hersteller enthalten Technologien, die in Kooperation mit der HNO-Klinik entwickelt wurden. Hierzu zählen zum Beispiel moderne Sprachverarbeitungsalgorithmen, atraumatische Elektrodendesigns, Mittelohraktuatoren, pharmakologische Beschichtungen, Remote-Care Versorgungskonzepte usw.

Die Klinik ist ebenfalls an vorderster Front bei der Neuentwicklung moderner Operationsverfahren tätig. Computer- und roboterassistierte Chirurgie werden künftig eine wichtige Rolle spielen, wenn es darum geht, Insertionsverfahren zu vereinfachen und traumatische Reaktionen zu minimieren. Ein geradliniger, gebohrter Zugangspfad zum Innenohr, berechnet auf Basis einer computergestützten Segmentierung der Cochlea im DVT- oder MRT-Bild, ist ein in aktuellen Projekten verfolgter Forschungsansatz.

Im 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 sowie der Eustachischen Röhre entwickelt.

Die HNO-Klinik ist involviert in mehrere nationale und Internationale Forschungsverbünde. Die internationale Spitzenstellung wird vermutlich am besten widergespiegelt

durch das Exzellenzcluster „Hearing4all", dessen klinischer Sprecher Prof. Lenarz ist. Von besonderer Bedeutung sind aber auch der vom BmBF geförderte Forschungsverbund RESPONSE 2020, der SFB/Transregio 298 "SIIRI" sowie ein von den National Institutes of Health gefördertes Verbundprojekt zur Entwicklung und Machbarkeitsprüfung eines Hörnerven-Imlantats.

Die HNO-Klinik praktiziert in der Forschung (ebenso wie in Klinik und Lehre) ein TÜV-zertifiziertes QM-System, das die Anforderungen der DIN ISO 9001:2008 einhält.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Teilautomatisierte Elektrodeninsertion

Ziel des Projektes ist die Verbesserung der Elektrodeninsertion in die Cochlea, um das Risiko einer möglichen Schädigung von Innenohrstrukturen zu reduzieren und das Restgehör zu erhalten. Hierzu entwickelt die HNO im Rahmen des Exzellenzclusters "Hearing4all" und anderer Projekte einen intraoperativen Kraftsensor und einen teilautomatischen mechanischen Antrieb für das Einführen des Elektrodenarrays. Durch die teilautomatische Einführung des Elektrodenarrays sollen niedrigere Einführungsgeschwindigkeiten realisiert werden, um die Gefahr einer Verletzung empfindlicher Innenohrstrukturen zu verringern und so mehr Restgehör zu bewahren.

Ein wichtiges Tool im Gesamtkonzept der teilautomatisierten Elektrodeninsertion ist ein intraoperativer Kraftsensor, der die Kräfte beim Einführen der Elektrode misst und bei Überschreiten eines Schwellwerts den Vorschub stoppt. Hierzu wurde ein erster Prototyp entworfen und mit Hilfe der 3D-Drucktechnologie hergestellt. Erste vorläufige Handhabungstests wurden durchgeführt, um chirurgisches Feedback zum Gesamtdesign (Größe, Form, Ergonomie) zu erhalten. Ein erstes Konzept für den sterilen Einsatz im OP wurde entwickelt und mit erfahrenen CI-Chirurgen diskutiert.

Ferner wurde ein erster Prototyp eines Einführungswerkzeugs entworfen und hergestellt, das sich in ein teilautomatisches Elektroden-Insertionsverfahren integrieren lässt. Der sogenannte Cochlea-Hydro-Drive (CHD) funktioniert dabei ähnlich einer umgedrehten Spritze,



Abb. 1: Prototyp des intraoperativen Kraftsensors

wobei über die Geschwindigkeit des Wasserstroms die Geschwindigkeit des Stempels justiert werden kann. Die anfängliche Evaluierung des Prototyps umfasste das Testen der Vorwärtsbewegung bei verschiedenen Geschwindigkeiten, das Einführen der Elektroden in ein künstliches Cochlea-Modell mit Kraftaufzeichnung und die Evaluierung der Handhabung, Fixierung und Positionierung des Geräts an anatomischen Präparaten. Erste Tests des Einführwerkzeugs ergaben keine ernsthaften Komplikationen, die der ursprünglichen Designspezifikation widersprechen würden.



Abb. 2: Evaluation des Cochlear-Hydro-Drives an einem anatomischen Präparat.
MHH-interne regulatorische Prozesse wurden angestoßen, um eine künftige In-House-Fertigung (in der MHH) im Einklang mit der Medizinprodukterichtlinie der EU zu ermöglichen Der erste klinische Einsatz ist in 2022 geplant.

Projektleitung: Rau, Thomas (Dr.-Ing.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A Phase I Study to Assess FX-322 Perilymph Concetrations Post Intratympanic Administration in Subjects Undergoing Cochlear Implantation
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Frequency Therapeutics Richard Mitrano

ACEMG-supplement mediated hearing preservation in cochlear implant patients receiving different electrode lengths
» Projektleitung: Scheper, Verena (PD Dr.); Förderung: Stiftung MHH Plus

Actuator Evaluations
» Projektleitung: Stein, Johannes (Dr.); Förderung: Cochlear Ltd.

Audiologoical Assessment of Neuro CIS patients
» Projektleitung: Stein, Johannes (Dr.); Förderung: Oticon Medical

A1: Electrodes Research
» Projektleitung: Salcher, Rolf Benedikt (Dr.); Förderung: Cochlear Ltd.

A12: Data sharing infrastructure
» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd.

A14: Preservation_and Performance
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd.

A4: Audiological Research
» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd.

CEL 5716: Electrophysiology-Based Guidance for Coupling an Acoustic Implant
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear AG - Schweiz

Charakterisierung und Modellierung des Elektroden Nerven-Interfaces für die elektrisch-akustische Stimulation bei CochleaImplatat-Trägern
» Projektleitung: Nogueira Vazquez, Waldo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Chorus Survey: Everyday Use of a new body worn Processor for Clarion C1 users
» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

CLTD 5667 -Association Between Intra-Operative Cochlear Telemetry and hearing Preservation (CREST)
» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear AG - Schweiz

Codierung Elektrischer Erregungsmuster für die Binaurale Signalverarbeitung in Cochlea-Implantaten
» Projektleitung: Nogueira Vazquez, Waldo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Cognitive ability & listening effort - A study on postlingually deafened CI users
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Oticon Foundation

Development and Translation of an Intracranial Auditory Nerve Implant
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: National Institutes of Health (NIH) / University of Minnesota

Dexamethasone-Eluting Cochlear Implant Electrode (CIDEXEL): A first in human Study
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL Elektronische Geräte GmbH

EEG Measurements in Advanced Bionics cochlear implant users
» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

Electrode Evaluations 2020 - 2022
» Projektleitung: Salcher, Rolf Benedikt (Dr.); Förderung: Cochlear Ltd.

EMS-3
» Projektleitung: Maier, Hannes (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL Elektronische Geräte GmbH

Erfassung der Hörleistung mit MED-EL Mittelohr-und Knochenleitungsimplantaten.
» Projektleitung: Maier, Hannes (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL Elektronische Geräte GmbH

Erfassung der Hörleistung von MED-EL Cochlea-Implantaten
» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL Elektronische Geräte GmbH

EUROPEAN ALPHA-MANNOSIDOSIS PARTICIPANT EPIDEMIOLOGICAL STUDY (EUMAP) STUDY
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Centogene AG

Evaluation of robot guided procedures in ENT surgeries
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: MHHplus

Experimental investigation of sound transmission from a transcutaneous BCI.
» Projektleitung: Maier, Hannes (Prof. Dr.); Förderung: Oticon Medical

Funktionalisierung von Implantaten durch Formgedächtniswerkstoffe bei temperatur- und kraftsensiblen Anwendungen
» Projektleitung: Rau, Thomas (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Hearing Holes
» Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Förderung: MHHplus

Exzellenzcluster Hearing4All
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Effect of Commetin on dissociated SGN in vitro
» Projektleitung: Scheper, Verena (PD Dr.); Förderung: Hoba Therapeutics APS

HODOKORT: HOchDOsis-GlukoKORTikoid-Therapie beim akuten, idiopathische,, sensorineuralen Hörverlust (HODOKORT)
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Martin-Luther-Universität Halle

Hören für alle: Medizin, Grundlangenforschung und technische Lösungen für personalisierte Hörunterstützung (H4A 2.0)
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Industrie-in-Klinik-Plattform: Konzeptionsphase - Individualisierte Wiederherstellung von Funktion und Lebensqualität mit Medizintechnik (Havicenna)

» Projektleitung: Doll, Theodor (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Influence of the Electrode-Neuron Distance

» Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Förderung: Oticon Medical

Intra-Cochlear pressure difference (ICPD) in transcutaneous BCI

» Projektleitung: Maier, Hannes (Prof. Dr.); Förderung: Oticon Foundation

Investigation of long-term experiences with the advanced bionics bimodal Cochlear Implant System

» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

Klinische Optimierung und Bewertung für minimal-invasive Cochlea-Implantation (KLINOPCI) - Teilvorhaben: Handhabung und Integrat ion in klinische Abläufe

» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Kognitiver und depressiver Status von jüngeren und älteren schwerhörigen Erwachsenen, vor und nach einer Cochlea-Implantation.

» Projektleitung: Illg, Angelika (PD Dr.); Förderung: Internationale Hörstiftung

Korrelate des auditorisch-kognitiven Alterns bei normalhörenden und cochleaimplantierten Patienten

» Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Longitudinal studies of objective measures and hearing outcomes in cochlear implant recipients to assess spiral ganglion neuron survival and presservation of residual hearing.

» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Decibel Therapeutics, Inc.

Medical Device Obligations Taskforce

» Projektleitung: Doll, Theodor (Prof. Dr.); Förderung: European Commission

Minimalinvasive Trajektorienplanung für chirurgische Zugänge der Otobasis (OtoTrak) - Teilvorhaben: Messung, Analyse und Minimierung von anatomischen Einflussfaktoren auf die Insertionskräfte

» Projektleitung: Rau, Thomas (Dr.); Förderung: BMBF: VDI/VDE Innovation u. Technik GmbH

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung von AM-125 bei der Behandlung von akutem peripherem Schwindel nach Vestibularis Schwannom-Resektion (TRAVERS)

» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.)

Neurotrophin supply to the inner ear via autologuos bone-marrow derived stem cells

» Projektleitung: Warnecke, Athanasia (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung MHH Plus

Optimization of Bimodal Fitting - 2

» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

Pharmakologische Prävention von Schalltrauma-induziertem Hörverlust
» Projektleitung: Scheper, Verena (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

PMCF study on non-NF2 ABI recipients
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL Elektronische Geräte GmbH

Preserving residual hearing using a dexamethasone releasing implant.
» Projektleitung: Scheper, Verena (PD Dr.); Förderung: MHHplus

Response FV 15: Aktive Implantate mit responsiver Substanzfreisetzung - organspezifische Testung und Transfektion von Zellen für die CI Elektrode der Zukunft
» Projektleitung: Paasche, Gerrit (PD Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

RESPONSE FV18: Additive Technologien für patientenindividualisierte wirkstofffreisetzende Implantate Applikationsbeispiele Mittelohr mit Rundfensternische und Stirnhöhle
» Projektleitung: Scheper, Verena (PD Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Selbstkrümmender Elektrodenträger für CI mit Hydrogel/LCST (Sketch), Langzeit-und Biokompatibilitätstestung sowie Untersuchung des Quellverhaltens
» Projektleitung: Doll, Theodor (Prof. Dr.); Förderung: AiF Projekt GMBH

The BCI 602 BONEBRIDGE Post-Market Clinical Follow-up Study
» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL Elektronische Geräte GmbH

Translationale Fertigungsplattform Medizininnovation - TP 5 MHH
» Projektleitung: Doll, Theodor (Prof. Dr.); Förderung: EFRE: Investitions- und Förderbank Niedersachsen (NBank)

Understanding Cochlear Implant Outcome Variability using Big Data and Machine Learning Approaches
» Projektleitung: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Untersuchung von Verfahren und Materialien für individuell modellierbare Mini-Stereotaxierahmen
» Projektleitung: Salcher, Rolf Benedikt (Dr.); Förderung: DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Untersuchung von Verfahren und Materialien für individuell modellierbare Mini-Stereotaxierahmen. imoStar
» Projektleitung: Rau, Thomas (Dr.); Förderung: DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Zwanzig20 - RESPONSE - FV 12 - Clusterprojekt Translation von Implantatinnovationen für Herz-Kreislauf, Auge und Ohr, TP5: Präklinische Prüfung von Tubenstents - zulassungsrelevante Untersuchungen ex vivo und in vivo
» Projektleitung: Paasche, Gerrit (PD Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Zwanzig20 - RESPONSE - FV 13 - Clusterprojekt System- und Innovationsforschung - Life-Long Implants, TP2: Langfristige patientenrelevante sowie ökonomische Effekte von kardiovaskulären Prothesen und Cochlea Implantaten

» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Zwanzig20 - RESPONSE - Transfervorhaben 3, TV8: Cochlea Implantate - präklinische Untersuchungen antiinflammativer Oberflächenbeschichtungen.

» Projektleitung: Paasche, Gerrit (PD Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Zwanzig20 - RESPONSE - Verbundvorhaben: Steuerung der Implantat-Gewebe-Wechselwirkung von Innenohrimplantaten (FV9) TP4: Organspezifische Testung

» Projektleitung: Paasche, Gerrit (PD Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Zwanzig20 - RESPONSE TV1 Tubenstent - vorbereitende Untersuchungen zum Transfer in die Anwendung

» Projektleitung: Paasche, Gerrit (PD Dr.); Förderung: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

2020PMEI001: PMEI POST-MARKET CLINICAL FOLLOW-UP

» Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL Elektronische Geräte GmbH

Originalpublikationen

Alvarado JC, Fuentes-Santamaria V, Juiz JM. Antioxidants and Vasodilators for the Treatment of Noise-Induced Hearing Loss: Are They Really Effective?. Front.Cell.Neurosci. 2020;14:226

Alvarado JC, Fuentes-Santamaria V, Melgar-Rojas P, Gabaldon-Ull MC, Cabanes-Sanchis JJ, Juiz JM. Oral Antioxidant Vitamins and Magnesium Limit Noise-Induced Hearing Loss by Promoting Sensory Hair Cell Survival: Role of Antioxidant Enzymes and Apoptosis Genes. Antioxidants (Basel) 2020;9(12):1177

Andrade JSC, Baumhoff P, Cruz OLM, Lenarz T, Kral A. Cochlear implantation in an animal model documents cochlear damage at the tip of the implant. Braz J.Otorhinolaryngol. 2020;

Behrens A, Stieghorst J, Doll T, Froriep UP. Laser-Facilitated Additive Manufacturing Enables Fabrication of Biocompatible Neural Devices. Sensors (Basel) 2020;20(22):

Buchman CA, Gifford RH, Haynes DS, Lenarz T, O'Donoghue G, Adunka O, Biever A, Briggs RJ, Carlson ML, Dai P, Driscoll CL, Francis HW, Gantz BJ, Gurgel RK, Hansen MR, Holcomb M, Karltorp E, Kirtane M, Larky J, Mylanus EAM, Roland JTJ, Saeed SR, Skarzynski H, Skarzynski PH, Syms M, Teagle H, Van de Heyning PH, Vincent C, Wu H, Yamasoba T, Zwolan T. Unilateral Cochlear Implants for Severe, Profound, or Moderate Sloping to Profound Bilateral Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Consensus Statements. JAMA Otolaryngol. Head.Neck.Surg. 2021;146(10):942-953

Buechner A, Krueger B, Klawitter S, Zimmermann D, Fredelake S, Holube I. The perception of the stereo effect in bilateral and bimodal cochlear implant users and its contribution to music enjoyment. PLoS One 2020;15(7):e0235435

Claussen M, Schulze J, Nothwang HG. Loss of inner hair cell ribbon synapses and auditory nerve fiber regression in Cldn14 knockout mice. Hear.Res. 2020;391:107950

Degen CV, Büchner A, Kludt E, Lenarz T. Effect of Electrode to Modiolus Distance on Electrophysiological and Psychophysical Parameters in CI Patients With Perimodiolar and Lateral Electrode Arrays. Otol.Neurotol. 2020;41(9):e1091-e1097

El Boghdady N, Langner F, Gaudrain E, Baskent D, Nogueira W. Effect of Spectral Contrast Enhancement on Speech-on-Speech Intelligibility and Voice Cue Sensitivity in Cochlear Implant Users. Ear Hear. 2021;42(2):271-289

El-Saied S, Schmitt H, Durisin M, Joshua BZ, Abu Tailakh M, Prenzler N, Lenarz T, Kaplan DM, Lewis EC, Warnecke A. Endogenous alpha1-antitrypsin levels in the perilymphatic fluid correlates with severity of hearing loss. Clin.Otolaryngol. 2020;45(4):495-499

Espersen J, Weber U, Römer-Franz A, Lenarz T, Stolle SRO, Warnecke A. Level of sex hormones and their association with acetylsalicylic acid intolerance and nasal polyposis. PLoS One 2020;15(12):e0243732

Fleissner F, Timm ME, Lang CP, Lenarz T, Kühn C, Jaeger DB. Tracheal Transection-A Novel Airway Management. Thorac. Cardiovasc.Surg.Rep. 2020;9(1):e24-e28

Gajecki T, Nogueira W. The effect of synchronized linked band selection on speech intelligibility of bilateral cochlear implant users. Hear.Res. 2020;396:108051

Gao Z, Matin F, Weber C, John S, Lenarz T, Scheper V. High Variability of Postsurgical Anatomy Supports the Need for Individualized Drug-Eluting Implants to Treat Chronic Rhinosinusitis. Life.(Basel) 2020;10(12):

Gärtner L, Büchner A, Illg A, Lenarz T. Hidden Electrode Failure in a Cochlear Implant User. The Laryngoscope 2020;

Ghoncheh M, Lenarz T, Maier H. A Precision Driver Device for Intraoperative Stimulation of a Bone Conduction Implant. Sci.Rep. 2020;10(1):1797

Heilen S, Lang CP, Warnecke A, Lenarz T, Durisin M. Exploratory tympanotomy in sudden sensorineural hearing loss for the identification of a perilymphatic fistula - retrospective analysis and review of the literature. J.Laryngol.Otol. 2020;134(6):501-508

Janzen-Senn I, Schuon RA, Tavassol F, Lenarz T, Paasche G. Dimensions and position of the Eustachian tube in Humans. PLoS One 2020;15(5):e0232655

Kessler M, Schierholz I, Mamach M, Wilke F, Hahne A, Büchner A, Geworski L, Bengel FM, Sandmann P, Berding G. Combined Brain-Perfusion SPECT and EEG Measurements Suggest Distinct Strategies for Speech Comprehension in CI Users With Higher and Lower Performance. Front.Neurosci. 2020;14:787

Kipping D, Krüger B, Nogueira W. The role of electroneural versus electrophonic stimulation on psychoacoustic electric-acoustic masking in cochlear implant users with residual hearing. Hear.Res. 2020;395:108036

Knipper M, van Dijk P, Schulze H, Mazurek B, Krauss P, Scheper V, Warnecke A, Schlee W, Schwabe K, Singer W, Braun C, Delano PH, Fallgatter AJ, Ehlis AC, Searchfield GD, Munk MHJ, Baguley DM, Rüttiger L. The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants. J.Neurosci. 2020;40(38):7190-7202

Konrad S, Framke T, Kludt E, Büchner A, Lenarz T, Paasche G. Do Impedance Changes Correlate With a Delayed Hearing Loss After Hybrid L24 Implantation?. Ear Hear. 2020;42(1):163-172

Krüger B, Büchner A, Lenarz T, Nogueira W. Amplitude growth of intracochlear electrocochleography in cochlear implant users with residual hearing. J.Acoust.Soc.Am. 2020;147(2):1147

Krüger B, Büchner A, Lenarz T, Nogueira W. Electric-acoustic interaction measurements in cochlear-implant users with ipsilateral residual hearing using electrocochleography. J.Acoust.Soc.Am. 2020;147(1):350

Langner F, Büchner A, Nogueira W. Evaluation of an Adaptive Dynamic Compensation System in Cochlear Implant Listeners. Trends Hear. 2020;24:

Langner F, McKay CM, Büchner A, Nogueira W. Perception and prediction of loudness in sound coding strategies using simultaneous electric stimulation. Hear.Res. 2020;398:108091

Lenarz T, Buechner A, Lesinski-Schiedat A, Timm M, Salcher R. Hearing Preservation With a New Atraumatic Lateral Wall Electrode. Otol.Neurotol. 2020;41(8):e993-e1003

Lesinski-Schiedat A, Lenarz T, Illg A. Diagnostik und Therapie von Schwerhörigkeit inkl. Cochlea-Implantat bei Migranten in Deutschland. Laryngorhinootologie. 2020;99(4):224-228

Lyutenski S, El-Saied S, Schwab B. Impact of occlusive material and cochlea-carotid artery relation on eustachian tube occlusion in subtotal petrosectomy. Laryngoscope Investig. Otolaryngol. 2020;5(6):1140-1146

Lyutenski S, Erfurt P, Ochs M, Lenarz T. Reprint of Corrosion casting of the temporal bone: Review of the technique. Ann.Anat. 2020;230:151518

Maier H. Audiologische Zielparameter bei klinischen Studien mit implantierbaren Hörsystemen. HNO 2020;

Marcoleta JP, Nogueira W, Doll T. Distributed mixed signal demultiplexer for electrocorticography electrodes. Biomedical physics&engineering express 2020;6(5):055006

Marcoleta JP, Nogueira W, Yoma NB, Wuth J, Jakimovski F, Fuenzalida VM, Doll T. Implantable Neuroamplifers for Electrocorticography Using Flexible and Biocompatible Technology. Phys. Status Solidi A 2020;217(13):1900830

Matin F, Haumann S, Rossberg W, Mitovska D, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Monitoring of the auditory pathway maturation after early intervention during the first year of life in infants with sensorineural hearing loss. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 2020;

Nagai M, Scheper V, Lenarz T, Förster CY. The insular cortex as a vestibular area in relation to autonomic function. Clin.Auton.Res. 2021;31(2):179-185

Peter MN, Paasche G, Reich U, Lenarz T, Warnecke A. Differential Effects of Low- and High-Dose Dexamethasone on Electrically Induced Damage of the Cultured Organ of Corti. Neurotox Res. 2020;38(2):487-497

Prenzler NK, Salcher R, Lenarz T, Gaertner L, Warnecke A. Dose-Dependent Transient Decrease of Impedances by Deep Intracochlear Injection of Triamcinolone With a Cochlear Catheter Prior to Cochlear Implantation-1 Year Data. Front.Neurol. 2020;11:258

Prenzler NK, Weller T, Steffens M, Lesinski-Schiedat A, Büchner A, Lenarz T, Warnecke A. Impedance Values Do Not Correlate With Speech Understanding in Cochlear Implant Recipients. Otol.Neurotol. 2020;41(8):e1029-e1034

Raufer S, Idoff C, Zosuls A, Marino G, Blanke N, Bigio IJ, O'Malley JT, Burgess BJ, Nadol JB, Guinan JJJ, Nakajima HH. Anatomy of the Human Osseous Spiral Lamina and Cochlear Partition Bridge: Relevance for Cochlear Partition Motion. J.Assoc.Res.Otolaryngol. 2020;21(2):171-182

Rau TS, Zuniga MG, Salcher R, Lenarz T. A simple tool to automate the insertion process in cochlear implant surgery. Int.J.Comput. Assist.Radiol.Surg. 2020;15(11):1931-1939

Rossberg W, Goetz F, Timm ME, Lenarz T, Helmstaedter V. Intratympanic application of triamcinolone in sudden hearing loss-radiologic anatomy in cone beam CT and its' correlation to clinical outcome. Eur.Arch. Otorhinolaryngol. 2020;277(7):1931-1937

Rossberg W, Timm M, Matin F, Zanoni A, Krüger C, Giourgas A, Bültmann E, Lenarz T, Kral A, Lesinski-Schiedat A. First results of electrode reimplantation and its hypothetical dependence from artificial brain maturation. Eur. Arch.Otorhinolaryngol. 2021;278(4):951-958

Scheper V, Schmidtheisler M, Lasch F, von der Leyen H, Koch A, Schwieger J, Büchner A, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Randomized placebo-controlled clinical trial investigating the effect of antioxidants and a vasodilator on overall safety and residual hearing preservation in cochlear implant patients. Trials 2020;21(1):643

Scheper V, Seidel-Effenberg I, Lenarz T, Stöver T, Paasche G. Consecutive Treatment with Brain-Derived Neurotrophic Factor and Electrical Stimulation Has a Protective Effect on Primary Auditory Neurons. Brain Sci. 2020;10(8):559

Schulze J, Staecker H, Wedekind D, Lenarz T, Warnecke A. Expression pattern of brain-derived neurotrophic factor and its associated receptors: Implications for exogenous neurotrophin application. Hear.Res. 2020;

Schwieger J, Hamm A, Gepp MM, Schulz A, Hoffmann A, Lenarz T, Scheper V. Alginate-encapsulated brain-derived neurotrophic factor-over-expressing mesenchymal stem cells are a promising drug delivery system for protection of auditory neurons. J.Tissue Eng. 2020;11:2041731420911313

Seeliger T, Bönig L, Witte T, Thiele T, Lesinski-Schiedat A, Stangel M, Lenarz T, Prenzler NC, Skripuletz T. Hearing dysfunction in patients with Neuro-Sjogren: a cross-sectional study. Ann.Transl.Med. 2020;8(17):1069-20-1856

Seeliger T, Jacobsen L, Hendel M, Bönig L, Kristian Prenzler NK, Thiele T, Ernst D, Witte T, Stangel M, Kopp B, Skripuletz T. Cognitive impairment in patients with Neuro-Sjogren. Ann.Clin.Transl.Neurol. 2020;7(8):1352-1359

Shew M, Wichova H, Bur A, Koestler DC, St Peter M, Warnecke A, Staecker H. MicroRNA Profiling as a Methodology to Diagnose Meniere's Disease:

Potential Application of Machine Learning. Otolaryngol.Head.Neck.Surg. 2021;164(2):399-406

Stöver T, Dazert S, Hoffmann TK, Plontke SK, Ambrosch P, Arens C, Betz C, Beutner D, Bohr C, Bruchhage KL, Canis M, Dietz A, Guntinas-Lichius O, Hagen R, Hosemann W, Iro H, Klussmann JP, Knopf A, Kramer S, Lang S, Leinung M, Lenarz T, Löwenheim H, Matthias C, Mlynski R, Olze H, Park J, Plinkert P, Radeloff A, Rotter N, Rudack C, Bozzato A, Schipper J, Schrader M, Strieth S, Stuck BA, Volkenstein S, Westhofen M, Wolf G, Wollenberg B, Zahnert T, Zenk J. Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf die universitäre Hals-Nasen-Ohrenheilkunde im Bereich der Krankenversorgung. Laryngorhinootologie. 2020;99(10):694-706

Tahmasebi S, Gajecki T, Nogueira W. Design and Evaluation of a Real-Time Audio Source Separation Algorithm to Remix Music for Cochlear Implant Users. Front.Neurosci. 2020;14:434

Thum C, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A, Flessa S. Lifetime cost of unilateral cochlear implants in adults: a Monte Carlo simulation. Eur.J.Health.Econ. 2020;21(6):963-975

Van Beck J, Chinnadurai S, Morrison AK, Zuniga MG, Smith B, Lohse CM, McCaslin D. Correlation of air-bone gap and size of Enlarged Vestibular Aqueduct in children. Int.J.Pediatr. Otorhinolaryngol. 2020;132:109909

Wackers G, Cornelis P, Putzeys T, Peeters M, Tack J, Troost F, Doll T, Verhaert N, Wagner P. Electropolymerized Receptor Coatings for the Quantitative Detection of Histamine with a Catheter-Based, Diagnostic Sensor. ACS Sens. 2021;6(1):100-110

Wackers G, Putzeys T, Peeters M, Van de Cauter L, Cornelis P, Wübbenhorst M, Tack J, Troost F, Verhaert N, Doll T, Wagner P. Towards a catheter-based impedimetric sensor for the assessment of intestinal histamine levels in IBS patients. Biosens.Bioelectron. 2020;158:112152

Wardenga N, Diedrich V, Waldmann B, Lenarz T, Maier H. Hearing Aid Treatment in Patients with Mixed Hearing Loss. Part I: Expected Benefit and Limitations after Stapes Surgery. Audiol.Neurootol. 2020;25(3):125-132

Wardenga N, Snik AFM, Kludt E, Waldmann B, Lenarz T, Maier H. Hearing Aid Treatment for Patients with Mixed Hearing Loss. Part II: Speech Recognition in Comparison to Direct Acoustic Cochlear Stimulation. Audiol.Neurootol. 2020;25(3):133-142

Warnecke A, Harre J, Staecker H, Prenzler N, Strunk D, Couillard-Despres S, Romanelli P, Hollerweger J, Lassacher T, Auer D, Pachler K, Wietzorrek G, Köhl U, Lenarz T, Schallmoser K, Laner-Plamberger S, Falk CS, Rohde E, Gimona M. Extracellular vesicles from human multipotent stromal cells protect against hearing loss after noise trauma in vivo. Clin.Transl.Med. 2020;10(8):e262

Wiegandt FC, Froriep UP, Doll T, Dietzel A, Pohlmann G. Novel Test Bench for Inhaler Characterization Including Real-Time Determination of Output, Output Rate, and Liquid Water Content of Delivered Aerosols. J.Aerosol Med.Pulm.Drug Deliv. 2021;34(1):32-41

Zimmermann D, Busch S, Lenarz T, Maier H. Audiological Results with the SAMBA Audio Processor in Comparison to the Amade for the Vibrant Soundbridge. Audiol.Neurootol. 2020;25(3):164-172

Abstracts

2020 wurde 1 Abstract publiziert.

Promotionen

Gerking T (Dr. med. dent): Experimentelle Untersuchung der Genauigkeit eines minimalinvasiven Zugangweges zur Cochlea unter Verwendung eines Stereotaxierahmens und einer neu entwickelten Bohrerlinearführung.

Gruber LJ (Dr. med. dent.): Postoperative Komplikationen bei der Implantation von Mittelohrimplantaten des Typs Vibrant Soundbridge.

Imsiecke M (Dr. rer. nat.): Characterization of ipsilateral masking effects in electric-acoustic stimulation in cochlear implant users and influence on speech perception.

Marcoleta JP (PhD Electric and Electronic Engineering): A novel front-end architecture for high density systems in electrophysiology.

Pannier C (Dr. med. dent.): Neuronen- und Fibrosequantifizierung im Cochlea-Implantat versorgten Innenohr -- CLSM-basierte Etablierung automatisierter Gewebeanalyse bei verschiedenen Therapieansätzen.

Peter MN (Dr. rer. nat.): In vitro Untersuchungen zum Einfluss der elektrischen Stimulation auf Spiralganglionneurone und das Corti-Organ.

Schwarzensteiner J (Dr. med.): 3D-Datensatz der Tuba auditiva aus Korrelation histologischer Schnitte und einer Cone-Beam-Computertomographie.

Verbundinstitut für AudioNeurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA)

Leiter: Prof. Dr. Andrej Kral

Tel.: 0511-532 8459 • E-Mail: Kral.Andrej@mh-hannover.de • www.neuroprostheses.com

Keywords: Neuroprothesen, Cochlea Implantat, Neuronale Plastizität, Entwicklung, Lernen

Forschungsprofil

Die Abteilung fokussiert ihre Forschungstätigkeit auf die Gebiete der Neuroprothetik und der Neurowissenschaft. Wir sind Teil des Exzellenzclusters Hearing4All.

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. Wir untersuchen, worauf die sensiblen Entwicklungsphasen basieren und warum manche davon „kritisch" (also nicht reversibel) sind. Wir untersuchen an Tiermodellen, wie sich Neurone in funktionale „Assemblies" formieren und welche Rolle dabei die Hörerfahrung spielt, und komplementieren diese Untersuchungen mit Studien an implantierten Patienten. Hierbei konnten wir in den letzten Jahren wesentliche Beiträge zur Entwicklung des gehörlosen Gehirns leisten (aktuelle Publikationsliste auf https://neuroprostheses.com/AK/Papers.html). Wir haben das Aurale Präferenzsyndrom und seine kritische Periode beschrieben, welches sich in den letzten Jahren bei Kindern tatsächlich bestätigt hat (https://neuroprostheses.com/AK/Single-sided_deafness.html). Wir haben auf kognitive Anpassungen bei angeborener Gehörlosigkeit hingewiesen (https://neuroprostheses.com/AK/Deaf_Connectome.html) und erforschen diese weiter.

Das zweite Standbein der Abteilung ist die Erforschung von medizintechnischen Grundlagen der Neuroprothetik. Wir erforschen die Effektivität der elektrischen Stimulation in Bezug auf räumliche und zeitliche Auflösung sowohl im Innenohr wie auch im ZNS. Hier haben wir ein einführendes Lehrbuch für Neuroprothetik geschrieben, die cochleäre Variabilität beim Menschen beschreiben und modelliert, und ein Tool entwicklent dass für eine individualisierte Implantation genutzt werden kann. Wir forschen an neune Methoden der künstlichen Stimulation von Nervenzellen und Erhöhung der Effektivität von elektrischer Stimulation.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Funktionale Computer-unterstützte Anatomie der Rolle von Erfahrung auf primäre und höhere auditorische kortikale Areale

» Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Hearing Holes

» Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Förderung: MHHplus

Korrelate des auditorisch-kognitiven Alterns bei normalhörenden und cochleaimplantierten Patienten

» Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Andrade JSC, Baumhoff P, Cruz OLM, Lenarz T, Kral A. Cochlear implantation in an animal model documents cochlear damage at the tip of the implant. Braz J.Otorhinolaryngol. 2020;

Konerding W, Arenberg JG, Kral A, Baumhoff P. Late electrically-evoked compound action potentials as markers for acute micro-lesions of spiral ganglion neurons. Hear.Res. 2020;108057

Kral A, Sato M. Nature and nurture in hearing: Critical periods for therapy of deafness. Acoust.Sci.&Tech. 2020;41(1):54-58

Quass GL, Baumhoff P, Gnansia D, Stahl P, Kral A. Level coding by phase duration and asymmetric pulse shape reduce channel interactions in cochlear implants. Hear.Res. 2020;396:108070

Sato M, Kral A. Dynamic range of cochlear implant stimulation is larger in residually hearing cochlea. Acoust.Sci.&Tech. 2020;41(1):380-381

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kral, Andrej (Prof. Dr.): Association for Otolaryngology, Vereinigte Staaten von Amerika, Chairperson; Collegium Otorhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum (CORLAS), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied; Kind Stiftung, Deutschland, Vorstandsmitglied; Nationale Akademie der Wissenschaft, Deutschland, Mitglied; PhD Program Auditory Sciences, Deutschland, Vorsitzender; Society for Neuroscience, Vereinigte Staaten von Amerika; Steering committee CIAP, Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied

Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie

Direktor: Prof. Dr. Dr. hc. Martin Ptok

https://www.mhh.de/phoniatrie-und-paedaudiologie

Keywords: Sprachstörungen, Stimmstörungen, 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.

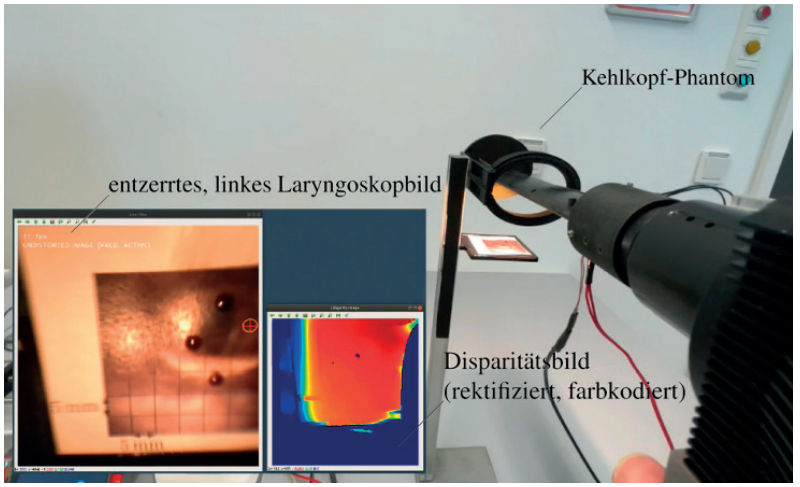


Abb. 1: Diese Abbildung zeigt die Demonstration der Einblendung eines virtuellen Zielpunktes im laryngoskopischen Bild zur gezielten, tropfenbasierten Stimulation einer gewünschten Region im Larynx. Das Verfahren basiert auf der stereolaryngoskopischen Approximation der Tropfenflugbahn in einer Kalibrierungsphase und der 3D-Rekonstruktion des Zielgebietes während der Online-Anwendung.

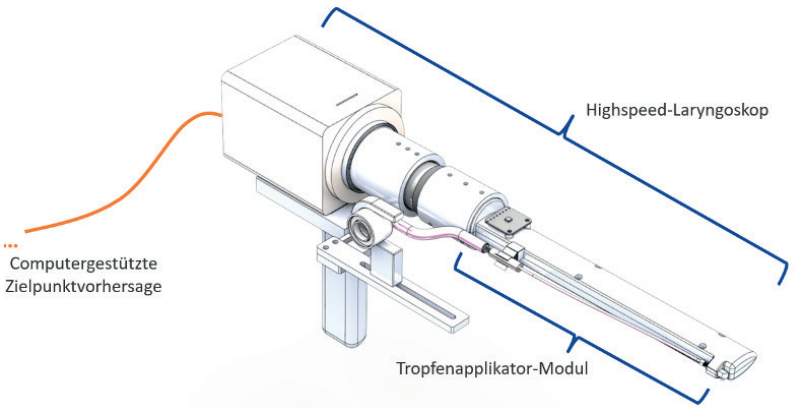


Abb. 2: Diese Abbildung zeigt die Hauptkomponenten des Forschungsprojekts: Stereolaryngoskop, Tropfenapplikator-Modul und computergestützte Zielpunktvorhersage.

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 ein großer 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.

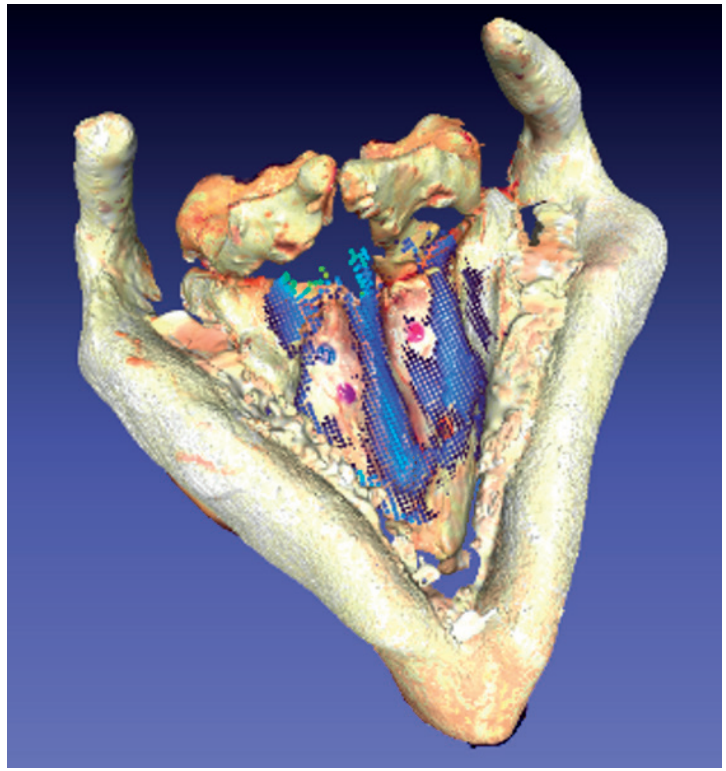


Abb. 3: In dieser Abbildung ist eine farbkodierte Punktwolke, die stereoskopisch rekonstruiert wurde, nach Registrierung mit einer Ground-Truth-Punktwolke dargestellt. Die Farben kodieren von dunkelblau (geringer Abstand zur Ground-Truth-Punktwolke) bis hellrot (hoher Abstand) die Kongruenz der Stereo-Rekonstruktion mit einem hochaufgelösten Laserscan eines Phantoms des menschlichen Kehlkopfs. Dieser Laserscan dient als Ground Truth oder "Grundwahrheit".

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Evaluation des laryngealen Adduktionsreflexes mit einem mechatronischen Mikrotropfen-Laryngoskop

In diesem DFG-geförderten, interdisziplinären Forschungsprojekt werden in enger Kooperation zwischen Ingenieurswissenschaft und Medizin Methoden und Werkzeuge zur gezielten, tropfenvermittelten Stimulation des laryngealen Adduktionsreflexes (LAR) erforscht und experimentell evaluiert. Der LAR ist einer der Schutzreflexe des menschlichen Kehlkopfes; ein dysfunktionaler LAR erhöht das Risiko (potentiell letaler) Aspirationspneumonien.

Das Projekt beruht auf dem zuerst in der Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie der MHH entwickelten und erprobten Microdroplet Impulse Testing of the LAR (MIT-LAR) und umfasst Herausforderungen in den Bereichen Fluiddynamik, stereolaryngoskopischer Tropfenflugbahn-Approximation, 3D-Rekonstruktion, Prototypenbau und computergestützter Sequenzauswertung.

» Projektleitung: Ptok, Martin (na) (Prof.Dr.Dr.hc.); Kooperationspartner: Fast, Jacob Friedemann, imes (LUH), Hannover, Deutschland; Förderung: DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Entwicklung einer Therapie für Patienten mit Funktionsstörungen des Nasenrachens (ELMANO-Sonde)

» Projektleitung: Jungheim, Michael (Prof. Dr.); Förderung: AiF Projekt GMBH

Geschlechtergerechte Sprache in Theorie und Praxis Studie zur aktuellen Situation aus linguistischer, phoniatrisch-psycholinguistischer und juristischer Perspektive.

» Projektleitung: Ptok, Martin (na) (Prof.Dr.Dr.hc.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Konnotativ erzeugte Genderstereotype in digitalen Medien

» Projektleitung: Ptok, Martin (Prof.Dr.Dr.hc.)

OPhonLas: Chirurgie am schwingenden Gewebe

» Projektleitung: Ptok, Martin (Prof.Dr.Dr.hc.); Förderung: NBank

Originalpublikationen

Fast JF, Westermann KA, Laves MH, Jungheim M, Ptok M, Ortmaier T, Kahrs LA. Droplet applicator module for reproducible and controlled endoscopic laryngeal adductor reflex stimulation. Biomicrofluidics 2020;14(4):044112

Meisoll FJ, Jungheim M, Fast JF, Miller S, Ptok M. Upper Esophageal Sphincter Response to Laryngeal Adductor Reflex Elicitation in Humans. The Laryngoscope 2021;131(6):E1778-E1784

Miller S, Neuhaus MT, Zimmerer R, Tavassol F, Gellrich NC, Ptok M, Jungheim M. Three-dimensional analysis of the velopharyngeal region in patients with cleft palate and healthy individuals. Surg.Radiol.Anat. 2020;42(9):1033-1042

Miller S, Ptok M, Jungheim M. Influence of Acid Swallows on the Dynamics of the Upper Esophageal Sphincter. Dysphagia 2020;

Abstracts

2020 wurden 5 Abstracts publiziert.

Promotionen

Meisoll FJ (Dr. med. dent.): Hochauflösungsmanometrische Beurteilung des Muskeltonus im oberen Ösophagussphinkter bei Auslösung des laryngealen Adduktionsreflexes.

Klinik für Kieferorthopädie

Direktor: Prof. Dr. Rainer Schwestka-Polly

Tel.: 0511-532 4845 • E-Mail: Schwestka-Polly.Rainer@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kliniken-und-spezialzentren/zentrum-fuer-zahn-mund-und-kieferheilkunde/klinik-fuer-kieferorthopaedie

Keywords: 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.

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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

NEBEOP

En-masse-Distalisation im Oberkiefer durch Minischrauben in Kombination mit einer vollständig individuellen lingualen Apparatur

Zur dentoalveolären Kompensation der Klasse-II-Malokklusion stehen diverse Therapieoptionen zur Verfügung. Die En-masse-Distalisation der Oberkiefer-Dentition mittels Minischrauben, die im Alveolarfortsatz inseriert werden, hat sich dabei als bewährtes und unkompliziertes Konzept erwiesen. Anhand einer Patientin mit Klasse-II/2-Malokklusion von annähernd einer Prämolarenbreite nach der Nivellierungsphase soll die zuverlässige Bisslagekorrektur bei gleichzeitig effizienter Torquekontrolle veranschaulicht werden.

Material und Methode: Unter Verwendung einer vollständig individuellen lingualen Apparatur (VILA; WIN, DW Lingual Systems, Bad Essen, Deutschland) werden die Zahnbögen ausgeformt und nivelliert. Die En-masse-Distalisation im Oberkiefer erfolgt am .016˝x .024˝ - Stahlbogen, der zur Torquekontrolle einen Extratorque von 13° bzw. 21° im Bereich der Zähne 13 bis 23 aufweist. Im Unterkiefer ist ein .018˝ - Stahlbogen bei grazilem Gingiva-Phänotyp empfehlenswert. Anschließend werden im Oberkiefer-Alveolarfortsatz Minischrauben mesial der Sechsjahresmolaren jeweils palatinal und bukkal inseriert, an denen Gummiketten angebracht werden. Die bukkale transparente Gummikette wird auf dem Stahlbogen jeweils zwischen dem lateralen Schneidezahn und dem Eckzahn befestigt und zieht unterhalb des Kontaktpunktes nach bukkal zur Schraube, die palatinale Gummikette verläuft entlang der

Brackets im Frontzahnbereich und wird an den palatinalen Schrauben fixiert.

Durch Verwendung der beschriebenen Distalisationsmechanik ist unter effektiver Torquekontrolle eine Neutralverzahnung mit korrektem Overjet und Overbite erzielt worden.

Schlussfolgerung: Die Anwendung interradikulär im Alveolarfortsatz bukkal und palatinal inserierter Minischrauben in Kombination mit einer VILA ermöglicht zuverlässig und weitestgehend compliance-unabhängig die En-masse-Distalisation des Oberkiefer-Zahnbogens zur Korrektur von Klasse-II-Malokklusionen bis zu einer Prämolarenbreite.

» Projektleitung: Schwestka-Polly, R. (Prof. Dr.), D. Wiechmann, E.-M. Niehoff (Klinik für Kieferorthopädie) in Kooperation mit F. Beyling, E. Klang (Kieferorthopädische Fachpraxis, Bad Essen) und H.-J. Helms (Medizinische Statistik, Universität Göttingen); Förderung: European Orthodontic Society (EOS)

Originalpublikationen

Alouini O, Knösel M, Blanck-Lubarsch M, Helms HJ, Wiechmann D. Kontrolle des Schneidezahntorques mit vollstandig individuellen lingualen Apparaturen. J.Orofac.Orthop. 2020;81(5):328-339

Groddeck AL, Schwestka-Polly R, Hecker H, Sostmann M. Intrapulpale Temperaturen beim Bracket-Bonding mit einer LED-Polymerisationslampe : Eine In-vitro-Pilotstudie. J.Orofac.Orthop. 2020;81(6):396-406

Laursen MG, Rylev M, Melsen B. The role of orthodontics in the repair of gingival recessions. Am.J.Orthod.Dentofacial Orthop. 2020;157(1):29-34

Wiechmann D, Bantleon HP, Melsen B, Zachrisson B, Hägg U, Canal P, Garcia R, Barthelemi S, Frapier L, Grauer D, Sander C, Diedrich P, Jacobs C, Wehrbein H, Hohoff A, Helms HJ, Schwestka-Polly R. Incorrect measurements and misleading conclusions in the article"Comparison of the efficacy of tooth alignment among lingual and labial brackets: an in vitro study". Head.Face Med. 2020;16(1):7

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 • https://www.mhh.de/kliniken-der-mhh/klinik-fuer-mund-kiefer-und-gesichtschirurgie-mkg

Keywords: patientenspezifische Implantate, biologisch adäquate Wiederherstellung, virtuelle Planung, Angiogenese, Plattenepithelkarzinom

Forschungsprofil

Zentraler Forschungsschwerpunkt der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist die Wiederherstellung von Defekten im Kiefer- und Gesichtsbereich. Hierfür werden patientenspezifische Implantate entwickelt, die einen Defekt funktionell und ästhetisch wiederherstellen und digitale Methoden, die es erlauben, Eingriffe standardisiert individualisierend zu planen und durchzuführen. Der Fokus bei onkologischen Fragestellungen und der Optimierung der Rehabilitation dient der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten durch Wiederherstellung. Auch seelische und körperliche Auswirkungen von Tumorerkrankungen sowie verschiedener Behandlungsmöglichkeiten auf die Lebensqualität unserer Patienten werden untersucht.

In der modernen Medizin finden zunehmend bildgebende Verfahren Anwendung, die ein exaktes 3D-Abbild des Patienten erlauben. Aufbauend auf die so ermittelte Ist-Situation des Patienten wird mittels virtueller Planung der zu erwartende Defektbereich festgelegt und das operative Vorgehen definiert. Daraus abgeleitet erfolgt die Planung und Herstellung von Implantaten, die durch verschiedene 3D-Druck- und Bearbeitungsverfahren in einer vollständig frei planbaren dreidimensionalen Form patientenspezifisch an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Vorteil dieser individualisierten Passform ist die deutliche Reduktion der Eingriffsdauer und die deutliche Verbesserung des funktionellen und ästhetischen Ergebnisses. Im Rahmen unserer Forschungstätigkeit arbeiten wir an der kontinuierlichen Weiterentwicklung der patientenspezifischen Implantate und den zugehörigen Planungswerkzeugen, indem z.B. Designoptimierungen helfen typische Fehler zu vermeiden. Die o.g. Inhalte sollen auch Bestandteil der beantragten „Industrie-in-Kliniken-Plattform" sein.

Neben der klassischen chirurgischen Therapie der Malignome des Kopf-Hals-Bereiches hat sich die Behandlung durch den klinischen Einsatz neuartiger Medikamente, wie beispielsweise Angiogenese-Hemmer, vielversprechend weiterentwickelt. Relativ neu sind therapeutische Ansätze, die zu einer Blockade von inhibierenden Immunregulatoren führen und somit Tumorzellen für die körpereigene Immunabwehr erkenn- und bekämpfbar machen. Im Rahmen unserer Forschungstätigkeit untersuchen wir in verschiedenen in vivo Modellen, unter Verwendung von etablierten und selbst isolierten Tumorzelllinien, welche Auswirkungen die Behandlungsoptionen auf das Tumorwachstum haben. Unter Verwendung von ähnlichen in vivo Modellen evaluieren wir zudem neue Strategien, um das Überleben von Knochenersatz-Konstrukten, die mittels „Tissue Engineering" hergestellt wurden, zu verbessern. Diese Konstrukte werden unter Nutzung patienteneigener Zellen hergestellt und vermeiden die Entstehung von Entnahmemorbiditäten, wie sie bei der Entnahme von patienteneigenem Gewebe zur Defektversorgung entstehen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

In vivo Untersuchung zu Einwachsverhalten, Langzeitstabilität und Biomechanik dentaler patientenspezifischer Implantate

Die dentale Rehabilitation des Kauapparates, von der Einzelzahnlücke bis zur Totalprothe-

tik, stützt sich seit nunmehr über 35 Jahren auf den Einsatz dentaler, enossaler Implantate. Den Goldstandard auf dem Gebiet stellt ein definierter Therapieplan mit hinreichend vaskularisiertem Knochen dar, der sich am späteren prothetischen Behandlungsziel im Sinne einer präoperativer Rückwärtsplanung (backwards planning) ausrichtet.

Die Anwendung dentaler Implantate ist an die Knochen- und Weichteilsituation in ihrer Ausdehnung sowie Qualität gebunden. Sie erfährt dort ihre Limitation, wo aufgrund anatomisch ungünstiger Lage oder Komorbiditäten ein adäquates Knochenangebot, auch mittels Augmentation oder Transplantation von Gewebe, nicht erreicht werden kann. Subperiostale Implantate können als erste Alternative zur enossalen Implantation bei nicht ausreichendem Knochenangebot betrachtet werden, allerdings wurde nur in wenigen Fällen eine adäquate oder rigide Fixierung im Knochen beschrieben. Aufgrund mangelnder Erfolgsraten finden diese Implantatsysteme heute und auch in der jüngeren Vergangenheit keine weitere Anwendung. Freiliegende Implantatanteile, Wunddehiszenzen, Lockerungen und daraus folgende 5-Jahres-Überlebensraten unter 80 % ließen die Anwender nach und nach von den zumeist lediglich auf dem Knochen aufliegenden Implantatsystemen Abstand nehmen.

Um den beschriebenen Limitationen der enossalen Implantologie dennoch bei komplexeren Fällen in atrophen, teilresezierten, bestrahlten Kieferanteilen oder bei Komorbiditäten zu begegnen sowie um eine vergleichsweise preisgünstige und morbiditätsarme Alternative zur Augmentation oder Transplantation zu ermöglichen, wurden in unserer Klinik die früheren subperiostalen Implantate weiterentwickelt.

Der Hauptunterschied besteht im Design des Implantats und in seiner rigiden, funktionsstabilen Fixierung am Knochen unter Verwendung multipler Miniplatten und Osteosyntheseschrauben (Abbildung 1). Das komplex aufgebaute Implantat wird patientenspezifisch mittels additiver Herstellungsverfahren hergestellt. Dieses Verfahren findet in unserer Klinik, z.B. im Rahmen der rekonstruktiven Gesichtschirurgie, Anwendung. Anhand eines 3D-Bilddatensatzes des Patienten ist eine exakte Planung und Gestaltung der Trägerarmplatten, die wie ein Sattel den Knochen umgreifen sollen, möglich.

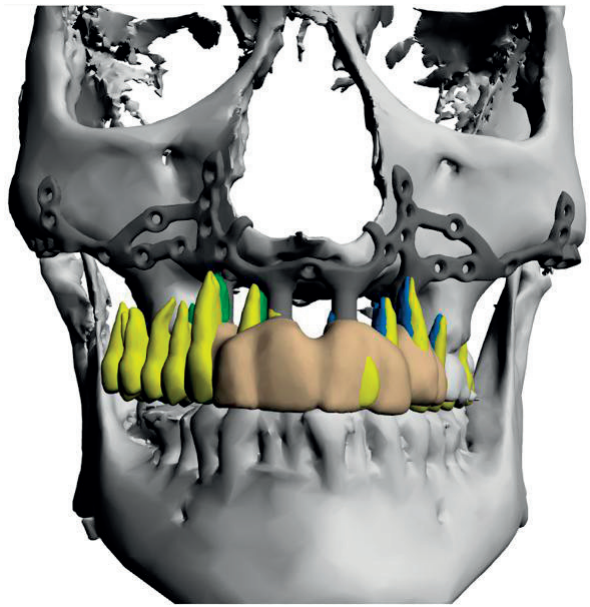


Abb. 1: Komplexe Patienten-spezifische Rekonstruktion bei einem ausgedehnten post-ablativen Knochen- und Weichgewebsdefekt im Oberkiefer. Das individuelle, spezifisch an den Ist-Zustand des Patienten angepasste Implantat (IPS preprosthetic) wird im Laserschmelz-Verfahren hergestellt und kann daher geometrisch völlig frei geplant werden. Das IPS preprosthetic wird mittels Osteosyntheseschrauben funktionsstabil am Knochen fixiert; die komplexe Plattenstruktur mit den Knochen-umgreifenden Elementen des Implantates erlaubt auch in nicht-adäquaten und ansonsten für alternative Verfahren aussichtslosen Knochensituationen die primäre Vollbelastung und ein sicheres Einleiten und Verteilen der Kaukräfte auf und in die noch vorhandenen Knochenareale.

Die Fassung des Defektes und anatomischer Variabilitäten ermöglichen ein eindeutiges Positionieren durch ein körperliches Umgreifen des Knochens. Anschließend kann über die vertikalen Implantatpfosten oder Locatorabutments ein dentaler Pfeiler nachempfunden,

bzw. eine Verankerung für prothetische Arbeiten geschaffen werden. Durch das beschriebene Umgreifen des patientenspezifischen Implantates um den Knochen gelingt es auch in nichtadäquaten Knochensituationen einen Zahnersatz funktionsstabil zu verankern.

» Projektleitung: Spalthoff, Simon (PD Dr. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A Prospective Open Label Single Arm Study to Evaluate the Performance of Straumann Monotype FullCeram (Zirconium dioxide) Implant in Single Tooth Gaps in the maxilla and Mandible

» Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Institut Straumann AG

Alloplastic Total TMJ Replacement Registry

» Projektleitung: Korn, Philippe (Dr. Dr.); Förderung: AO Foundation

Einsatz bioartifizieller Neoconstruct-Gefäße für die kardiovaskuläre und mikrochirurgisch-rekonstruktive Chirurgie

» Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: ; Aper, Thomas (Dr.) Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

FOR 2180 „Gradierte Implantate", TP8 „In vivo-Einsatz", 2. Förderperiode

» Projektleitung: Kampmann, Andreas (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Randomised controlled multicenter study to evaluate safety and performance of Geistlich Wound Matrix versus autologous skin graft in the treatment of skin defects.

» Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Geistlich Pharma AG

SMDR Segmental mandibula defect registry Prospektive internationale Registerstudie zur Unterkieferrekonstruktion

» Projektleitung: Spalthoff, Simon (PD Dr. Dr.); Förderung: AO Foundation

Vergleichende Untersuchung von Knochenersatzmaterialien unter besonderer Berücksichtigung der Angiogenese in der Rückenhautkammer an der Maus

» Projektleitung: Tavassol, Frank (Prof. Dr. Dr.); Förderung: MHHplus

Wissenschaftliche Projekte im Bereich der 3D Bildgebung und CAS

» Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. Dr.); Förderung: KLS Martin Group

3D Druck für Lehre und Forschung

» Projektleitung: Zeller, Alexander-Nicolai (Dr. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Originalpublikationen

Gniesmer S, Brehm R, Hoffmann A, de Cassan D, Menzel H, Hoheisel AL, Glasmacher B, Willbold E, Reifenrath J, Ludwig N, Zimmerer R, Tavassol F, Gellrich NC, Kampmann A. Vascularization and biocompatibility of poly(epsilon-caprolactone) fiber mats for rotator cuff tear repair. PLoS One 2020;15(1):e0227563

Hensel N, Brickwedde H, Tsaknakis K, Grages A, Braunschweig L, Lüders KA, Lorenz HM, Lippross S, Walter LM, Tavassol F, Lienenklaus S, Neunaber C, Claus P, Hell AK. Altered bone development with impaired cartilage formation precedes neuromuscular symptoms in spinal muscular atrophy. Hum.Mol.Genet. 2020;29(16):2662-2673

Janzen-Senn I, Schuon RA, Tavassol F, Lenarz T, Paasche G. Dimensions and position of the Eustachian tube in Humans. PLoS One 2020;15(5):e0232655

Jehn P, Korn P, Gellrich NC, Zeller AN, Neuhaus MT, Tavassol F, Zimmerer R, Krüskemper G, Spalthoff S. Fulfillment of patients' information needs during oral cancer treatment and its association with posttherapeutic quality of life. Qual.Life Res. 2021;30(1):169-180

Jehn P, Spalthoff S, Korn P, Stoetzer M, Gercken M, Gellrich NC, Rahlf B. Oral health-related quality of life in tumour patients treated with patient-specific dental implants. Int.J.Oral Maxillofac.Surg. 2020;49(8):1067-1072

Jehn P, Spalthoff S, Korn P, Zeller AN, Dittmann J, Zimmerer R, Tavassol F, Gellrich NC. Patient-specific implant modification for alloplastic bridging of mandibular segmental defects in head and neck surgery. J.Craniomaxillofac.Surg. 2020;48(3):315-322

Miller S, Neuhaus MT, Zimmerer R, Tavassol F, Gellrich NC, Ptok M, Jungheim M. Three-dimensional analysis of the velopharyngeal region in patients with cleft palate and healthy individuals. Surg.Radiol.Anat. 2020;42(9):1033-1042

Neuhaus MT, Zeller AN, Desch L, Dhawan A, Jehn P, Gellrich NC, Zimmerer R. Endoscopically Assisted Treatment of Condylar Base and Neck Fractures: A Single Institution Analysis of Outcomes and Complications. J Maxillofac Oral Surg 2020;

Neuhaus MT, Zimmerer R, Zeller AN, Jehn P, Gellrich NC, Tavassol F. Influence of Unilateral Cleft Lip Configuration on Long-Term Facial Averageness: A New Three-Dimensional Analysis Approach. Facial Plast.Surg.Aesthet.Med. 2020;

Reifenrath J, Wellmann M, Kempfert M, Angrisani N, Welke B, Gniesmer S, Kampmann A, Menzel H, Willbold E. TGF-beta3 Loaded Electrospun Polycaprolacton Fibre Scaffolds for Rotator Cuff Tear Repair: An in Vivo Study in Rats. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(3):1046

Schiller M, Pilette M, Rahlf B, von See C, Gellrich NC. Management of pandemic or large-scale emergencies in Germany with a focus on the current and potential role of university schools of dentistry: Can it help in COVID-19 time?. Bull.Natl.Res.Cent. 2020;44(1):174

Schorn L, Lommen J, Sproll C, Krüskemper G, Handschel J, Nitschke J, Prokein B, Gellrich NC, Holtmann H. Evaluation of patient specific care needs during treatment for head and neck cancer. Oral Oncol. 2020;110:104898

Schorn L, Rana M, Madry A, Ipaktchi R, Möllmann H, Gellrich NC, Rana M. Does autofluorescence help detect recurrent squamous cell carcinoma? A prospective clinical study. Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol. 2020;130(3):258-263

Spalthoff S, Jehn P, Treptow K, Zimmerer R, Korn P, Tavassol F, Gellrich NC, Dittmann J. Dependence of odontogenic abscess on meteorological parameters: truth or myth?. Clin.Oral Investig. 2020;24(10):3619-3622

Stier R, Tavassol F, Dupke C, Rüter M, Jehn P, Gellrich NC, Spalthoff S. Retrospective analysis of 15 years of horse-related maxillofacial fracture data at a major German trauma center. Eur.J.Trauma.Emerg.Surg. 2020;

Wagner MEH, Kampmann A, Schumann-Moor K, Gellrich NC, Tavassol F, Schmeltekop F, Rücker M, Lanzer M, Gander T, Essig H, Schumann P. Cell seeding accelerates the vascularization of tissue engineering constructs in hypertensive mice. Hypertens.Res. 2021;44(1):23-35

Wagner MEH, Rotsch C, Hanus S, Essig H, Grunert R, Gellrich NC, Lichtenstein J. Feasibility of implants with superelastic behaviour for midface reconstruction. J.Biomater.Appl. 2020;34(10):1449-1457

Zeller AN, Thiem DGE, Bartella AK, Seifert LB, Beiglboeck FM, Hoffmann J, Ehrenfeld M, Pabst A. Training in oral and maxillofacial surgery in Germany - residents' satisfaction and future challenges. J Craniomaxillofac Surg 2020;

Zeller AN, Neuhaus MT, Fresenborg S, Zimmerer RM, Jehn P, Spalthoff S, Gellrich NC, Dittmann JA. Accurate and cost-effective mandibular biomodels: a standardized evaluation of 3D-Printing via fused layer deposition modeling on soluble support structures. J.Stomatol.Oral Maxillofac.Surg. 2020;

Zeller AN, Neuhaus MT, Gessler N, Skade S, Korn P, Jehn P, Gellrich NC, Zimmerer RM. Self-Centering Second-Generation Patient-specific Functionalized Implants for Deep Orbital Reconstruction. J.Stomatol.Oral Maxillofac.Surg. 2020;

Zeller AN, Neuhaus MT, Weissbach LVM, Rana M, Dhawan A, Eckstein FM, Gellrich NC, Zimmerer RM. Patient-Specific Mandibular Reconstruction Plates Increase Accuracy and Long-Term Stability in Immediate Alloplastic Reconstruction of Segmental Mandibular Defects. J Maxillofac Oral Surg 2020;19(4):609-615

Übersichtsarbeiten

Gellrich NC, Spalthoff S, Zimmerer R, Jehn P, Tavassol F, Korn P. Sekundäre Orbitarekonstruktion. MKG-Chirurg 2020;13(3):165-175

Promotionen

Georg PJ (Dr. med.): Facial averageness as a measure for secondary cleft surgeries.

Korn PN (Dr. med. dent.): Die Bedeutung des Tumorstammzellmarkers CD133 bei der Induktion von Malignen Melanomen im xenotransplantierten Mausmodell.

Krause JT (Dr. med. dent.): Marginaler Knochenverlust an Implantaten mit Mikrogewinde nach vorangegangener autogener Augmentation : eine prospektive Studie.

Lutz I (Dr. med. dent.): Einsatz und Evaluation einer computerassistierten Untersuchungsmethode zur Diagnostik und Analyse der medikamentenassoziierten Kiefernekrose.

Schneider F (Dr. med. dent.): Der Einfluss von stabilen Persönlichkeitsvariablen auf Krankheitsverarbeitung, Symptombelastung und Lebensqualität bei Patienten mit intraoralem Plattenepithelkarzinom - eine prospektive, klinische Studie.

Spalthoff S (Dr. med.): Intraorbitale Volumenaugmentation in primärer und sekundärer Orbitarekonstruktion mit patientenspezifischen CADCAM-gefertigten Titanspacern.

Winterboer J (Dr. med.): Etablierung eines neuen Modells zur intravitalmikroskopischen Untersuchung von manifestierten Tumoren auf Basis der Rückenhautkammer der Maus.

Zeller AN (Dr. med. dent.): Weiterbildungssituation und Weiterbildungsperspektiven in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im deutschsprachigen Raum.

Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

Direktor: Prof. Dr. Meike Stiesch

Tel.: 0511-532 4774 • E-Mail: Stiesch.Meike@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/kliniken-und-spezialzentren/klinik-fuer-zahnaerztliche-prothetik-und-biomedizinische-werkstoffkunde/forschung

Keywords: Implantat-assoziierte Infektionen, Bakterien-Wirt-Interaktion, Bioinformatische Datenanalyse, Zytokompatibilität, Dentale Stammzellen, Next Generation Sequencing, Biomaterialforschung, Finite-Elemente-Simulation, Dentale Implantologie, Orales Mikrobiom

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde liegen im Bereich der Zahnärztlichen Technologie und Biomaterialforschung, der Erforschung Implantat-assoziierter Infektionen sowie der regenerativen Medizin. Im Rahmen der Biomaterialforschung werden Innovationen in der Herstellung, der Funktionalisierung und der Prüfung dentaler Werkstoffe erarbeitet. Werkstoffkundliche Lösungsansätze werden in experimentellen Untersuchungen grundlegend charakterisiert und mit Simulationsverfahren nach der Methode der finiten Elemente (FEM) abgebildet. Es werden Untersuchungen zur Bruchfestigkeit unter Berücksichtigung eines Thermo- und Mechanocyclings, zur Detail- und Dimensionsgenauigkeit dentaler Werkstoffe sowie fraktographische 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 orale und Implantat-assoziierte Infektionen bearbeitet. Ausgelöst werden diese Infektionen durch Bakterien, die an Oberflächen adhärieren und sich in komplexen Biofilmgemeinschaften organisieren. Die Folge sind Entzündungen, die zu destruktiven periimplantären Veränderungen und zum Implantatverlust führen. Ein wesentliches Forschungsziel stellt die Entwicklung innovativer chemisch / physikalisch funktionalisierter Oberflächen dar, die die Bildung eines Biofilms mit parodontalpathogenen Keimen verhindern. Im Rahmen interdisziplinärer Forschungsprojekte werden in In-vitro- und In-situ-Experimenten ultrastrukturelle Analysen des mikrobiellen Biofilms nach Oberflächenmodifikation der Implantate durchgeführt. Es wurde ein Multispezies-Modell entwickelt, das die Analyse der Biodiversität, des metabolischen Potentials und der Struktur und Dynamik komplexer Biofilm-Gemeinschaften ermöglicht sowie ein periimplantäres 3D-Gewebemodell zur Erforschung grundlegender Mechanismen periimplantärer Infektionen. Die Biofilm-Charakterisierung erfolgt mit mikro- und molekularbiologischen (u.a. Metagenomics, Transcriptomics) und mikroskopischen Methoden (u.a. CLSM - Konfokale Lasermikroskopie, AFM - Atomic Force Mikroskopie, REM - Rasterelektronenmikroskopie). 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 und Biomedizinische Werkstoffkunde werden u.a. von der DFG und dem BMBF gefördert. Die Klinik stellt mit der Leitung des Forschungsbereiches Implantat-assoziierte Infektionen einen wesentlichen Bestandteil des Niedersächsischen Zentrums für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) dar.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

BacData - Building an analytics framework for precision microbiology to fight biofilm-associated infections

Biofilm-assoziierte Infektionen gehören zu den größten Herausforderungen der modernen Medizin, da in Biofilmen organisierte Bakterien aufgrund komplexer Resistenz- und Virulenzmechanismen extrem widerstandfähig und häufig nicht therapierbar sind. Durch die Kombination moderner Technologien wie Omics Profiling und maschinellem Lernen mit umfangreichen phänotypischen und klinischen Daten ist es erstmals möglich geworden, die Physiologie und Dynamik klinisch relevanter Biofilme zu verstehen, Resistenzmechanismen auf verschiedenen miteinander interagierenden Ebenen zu entschlüsseln und basierend auf diesen Erkenntnissen personalisierte Lösungen für das Gesundheitswesen zu erarbeiten. Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung neuer Strategien für die Diagnostik und personalisierte Therapie klinisch hochrelevanter Biofilm-assoziierter Infektionen, wie u.a. den prävalenten Multispeziesbiofilminfektionen an Zahnimplantaten. In diesem interdisziplinären Projekt werden Pipelines zur Identifizierung potentieller Biomarker für Biofilm-assoziierte Infektionen entwickelt, die über maschinelles Lernen validiert werden. Dadurch werden wesentliche Grundlagen für personalisierte Therapiestrategien der hier untersuchten Infektionen gelegt, die zukünftig im Rahmen des CiiM (Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin) implementiert und für die Entschlüsselung weiterer Infektionserkrankungen genutzt werden sollen. Modernste Biofilm-Phänotypisierungstechniken kommen zur Anwendung, um Biofilme aussagekräftig zu gruppieren. Über Methoden des maschinellen Lernens werden Biofilmtypen mit Omics-Daten in Beziehung gesetzt und relevante bakterielle Eigenschaften im Hinblick auf Biofilmresistenz und -virulenz identifiziert. Für die Informationsverwaltung wird eine kontinuierlich aktualisierte Datenbank aufgebaut. Die hier formulierten Ziele lassen sich nur in einem sehr interdisziplinären Kontext durch Bündelung international anerkannter Expertise aus klinischer Medizin, Biofilmforschung, Mikro- und Molekularbiologie, Bioinformatik und maschinellem Lernen erreichen (MHH, HZI, TWINCORE, LUH). Die in dem Projekt generierten grundlagenwissenschaftlichen Ergebnissen werden für die Entwicklung und klinische Translation neuer diagnostischer und personalisierter Therapiestrategien genutzt. Damit wird die Prognose der an Biofilm-assoziierten Infektionen erkrankten Patienten in der Zukunft nachhaltig verbessert. Darüber hinaus wird durch die Entwicklung von allgemeingültigen Pipelines die Grundlage für eine personalisierte Therapie einer Vielzahl von Infektionserkrankungen geschaffen.

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Nejdl, Wolfgang (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Twincore, Hannover, Deutschland; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Beurteilung der Oberflächengüte verschieden hergestellter Zirkondioxidabutments

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.)

In-Vitro Untersuchungen zur Etablierung eines neuen experimentellen CAD/CAM-Materials für definitiven festsitzenden Zahnersatz

» Projektleitung: Pott, Philipp-Cornelius (PD Dr.); Förderung: Voco GmbH

Konzeption und Entwicklung einer funktionellen und produzierbaren Oberfläche auf Titan- und Zirkonoxid-Implantaten (Polymerschicht) zur Vermeidung von Periimplantitis

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Menzel, Henning (Prof. Dr.), Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, Deutschland; Förderung: Gebr. Brasseler GmbH & Co. KG

MCA - Mobile Corona Analytic; Niedersächsisches Modellprojekt zur unmittelbaren wirksamen Unterstützung im Kampf gegen Corona Sars-CoV durch trans- und interdisziplinäre Forschungskooperation von LUH, MHH, NIFE und HMTMH

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Förderung: Nds. Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Periimplantäre Biofilmstruktur, Diversität und biofilmspezifische Genexpression

» Projektleitung: Grischke, Jasmin (Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien

Prävention und Therapie Implantat-assoziierter Infektionen

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Förderung: DGIFE c/o NIFE

RESIST-Teilprojekt: Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und ihre Kontrolle

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Selektive antibakterielle Silber-Gold-Legierungsnanopartikel, konjugiert mit zielspezifischen Aptamersequenzen

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Barcikowski, Stephan (Prof. Dr.-Ing.), Universität Duisburg/Essen, Essen, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

TRAC19 - TRansmissions-Analytik Covid 19

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heiden, Stefanie (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Förderung: Nds. Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Untersuchung der Haftverbundmechanismen zwischen Gerüst- und Verblendmaterial vollkeramischer Zahnrestaurationen

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Untersuchung von modifizierten Implantatoberflächen mit antibakteriellen antiinflammatorischen Wirkstoffdepots zur Vermeidung periimplantärer Infektionen

» Projektleitung: Eisenburger, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Dorka-Stiftung

R2N – Reduce and Replace in Niedersachsen, Entwicklung von Ersatzmethoden zur Verringerung und Vermeidung von Tierversuchen

» Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Abou-Ayash S, von Maltzahn N, Passia N, Freitag-Wolf S, Reissmann DR, Luthardt RG, Mundt T, Raedel M, Rammelsberg P, Wolfart S, Kern M. Stabilizing mandibular complete dentures by a single midline implant-influence on quality of life: 2-year results from a randomized clinical trial comparing different loading protocols. Clin.Oral Investig. 2020;24(2):927-935

Beyer A, Dalton M, Doll K, Winkel A, Stumpp NS, Stiesch M. In Vitro Antibacterial Effectiveness of a Naturopathic Oral Care Product on Oral Pathogens. Oral Health.Prev.Dent. 2020;18(1):625-632

Breidenstein B, Busemann S, Stiesch M, Greuling A, Worpenberg C. Influence of surface and subsurface properties on the bonding between yttria stabilized tetragonal zirconia polycrystals and a veneering ceramic. J.Adhes.Sci.Technol. 2020;

Bunk D, Eisenburger M, Häckl S, Eberhard J, Stiesch M, Grischke J. The effect of adjuvant

oral irrigation on self-administered oral care in the management of peri-implant mucositis: A randomized controlled clinical trial. Clin. Oral Implants Res. 2020;31(10):946-958

Desch A, Freifrau von Maltzahn N, Stumpp N, Dalton M, Yang I, Stiesch M. Biofilm formation on zirconia and titanium over time-An in vivo model study. Clin.Oral Implants Res. 2020;31(9):865-880

Finger C, Stiesch M, Eisenburger M, Breidenstein B, Busemann S, Greuling A. Effect of sandblasting on the surface roughness and residual stress of 3Y-TZP (zirconia). SN Appl.Sci. 2020;2(10):1700

Freifrau von Maltzahn N, Bernhard F, Kohorst P. Fitting accuracy of ceramic veneered Co-Cr crowns produced by different manufacturing processes. J.Adv.Prosthodont. 2020;12(2):100-106

Haufe S, Kahl KG, Kerling A, Protte G, Bayerle P, Stenner HT, Rolff S, Sundermeier T, Eigendorf J, Kück M, Hanke AA, Keller-Varady K, Ensslen R, Nachbar L, Lauenstein D, Böthig D, Terkamp C, Stiesch M, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Tegtbur U. Employers With Metabolic Syndrome and Increased Depression/Anxiety Severity Profit Most From Structured Exercise Intervention for Work Ability and Quality of Life. Front.Psychiatry. 2020;11:562

Ingendoh-Tsakmakidis A, Eberhard J, Falk CS, Stiesch M, Winkel A. In Vitro Effects of Streptococcus oralis Biofilm on Peri-Implant Soft Tissue Cells. Cells 2020;9(5):

Kabir L, Stiesch M, Grischke J. The effect of keratinized mucosa on the severity of peri-implant mucositis differs between periodontally healthy subjects and the general population: a cross-sectional study. Clin.Oral Investig. 2021;25(3):1183-1193

Kern M, Behrendt C, Fritzer E, Kohal RJ, Luthardt RG, Maltzahn NFV, Rädel M, Reissmann DR, Schwindling FS, Wolfart S, Passia N. 5-Year Randomized Multicenter Clinical Trial on Single Dental Implants Placed in the Midline of the Edentulous Mandible. Clin. Oral Implants Res. 2021;32(2):212-221

Memaran N, Schwalba M, Borchert-Mörlins B, von der Born J, Markefke S, Bauer E, von Wick A, Epping J, von Maltzahn N, Heyn-Schmidt I, Grams L, Homeyer D, Kerling A, Stiesch M, Tegtbur U, Haverich A, Melk A. Gesundheit und Fitness von deutschen Schulkindern. Monatsschr Kinderh 2020;168(7):597-607

Mikolai C, Branitzki-Heinemann K, Ingendoh-Tsakmakidis A, Stiesch M, von Köckritz-Blickwede M, Winkel A. Neutrophils exhibit an individual response to different oral bacterial biofilms. J.Oral Microbiol. 2020;13(1):1856565

Mikolai C, Kommerein N, Ingendoh-Tsakmakidis A, Winkel A, Falk CS, Stiesch M. Early host-microbe interaction in a peri-implant oral mucosa-biofilm model. Cell.Microbiol. 2020;22(8):e13209

Rahim MI, Winkel A, Lienenklaus S, Stumpp NS, Szafranski SP, Kommerein N, Willbold E, Reifenrath J, Mueller PP, Eisenburger M, Stiesch M. Non-Invasive Luciferase Imaging of Type I Interferon Induction in a Transgenic Mouse Model of Biomaterial Associated Bacterial Infections: Microbial Specificity and Inter-Bacterial Species Interactions. Microorganisms 2020;8(10):

Schaeske J, Fadeeva E, Schlie-Wolter S, Deiwick A, Chichkov BN, Ingendoh-Tsakmakidis A, Stiesch M, Winkel A. Cell Type-Specific Adhesion and Migration on Laser-Structured Opaque Surfaces. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(22):

Spintzyk S, Geis-Gerstorfer J, Bourauel C, Keilig L, Lohbauer U, Brune A, Greuling A, Arnold C, Rues S, Adjiski R, Sawada T, Lümkemann N, Stawarczyk B, Ilie N, Frankenberger R, Dudek MC, Strickstrock M, Begand S. Biaxial flexural strength of zirconia: A round robin test with 12 laboratories. Dent Mater 2021;37(2):284-295

Stenner HT, Eigendorf J, Kerling A, Kueck M, Hanke AA, Boyen J, Nelius AK, Melk A, Boethig D, Bara C, Hilfiker A, Berliner D, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Stiesch M, Schippert C, Haverich A, Tegtbur U, Haufe S. Effects of six month personalized endurance training on work ability in middle-aged sedentary women: a secondary analysis of a randomized controlled trial. J.Occup.Med.Toxicol. 2020;15:8

Subh L, Correa W, Pinkvos TJ, Behrens P, Brandenburg K, Gutsmann T, Stiesch M, Doll K, Winkel A. Synthetic anti-endotoxin peptides interfere with Gram-positive and Gram-negative bacteria, their adhesion and biofilm formation on titanium. J.Appl.Microbiol. 2020;129(5):1272-1286

Von Maltzahn NF, Stumpp NS, Stiesch M. Antibacterial Effect of Cupral((R)) on Oral Biofilms - An In-Vitro Study. Eur.Endod.J. 2020;5(1):40-45

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Buchbeiträge, Monografien

Visser H, Tschernitschek H, Kramer FJ. Fachkunde Strahlenschutz : Skript zum Aktualisierungskurs der Zahnärztekammer Niedersachsen. In: Hannover: ZKN , 2020.

Habilitationen

Pott, Philipp-Cornelius (PD Dr. med. dent.): Untersuchungen und Verbesserung der Langzeitprognose von zahnfarbenen festsitzenden Restaurationen

Promotionen

Breitenbücher N (Dr. med. dent.): In-vitro-Untersuchungen zur Bruchfestigkeit von Table Tops, Onlays und Kronen aus einer zirkoniumdioxidverstärkten Lithiumsilikatkeramik.

Dreyer HB (Dr. med. dent.): Epidemiologie und Risikofaktoren der Periimplantitis eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse.

Mikolai C (Dr. rer. nat.) Interaktion von kommensalen und pathogenen Biofilmen mit dem Wirt im Zusammenhang mit der Entstehung periimplantärer Infektionen

Schaeske J (Dr. rer. nat.): Eine systematische Analyse der Zytokompatibilität innovativer Implantatmaterialien.

Zorn AS (Dr. med. dent.): Entwicklung und externe Validierung prognostischer Modelle zur Voraussage der Negativ- bzw. Positivwahrnehmung der studentischen Bewertung der Lehre im Phantomkurs des Zahnmedizinstudiums.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr.): acatech - Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien e.V. (DGPro), Präsidentin; Ständige Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, Mitglied; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Mitglied; Richtlinienausschuss Biomaterialien in der Medizintechnik des VDI, Mitglied; Senat der MHH, Mitglied; Vorstand des Niedersächsischen Zentrums für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE), Mitglied

Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

Direktor: Prof. Dr. Werner Geurtsen
Tel.: 0511-532 4816 • E-Mail: Geurtsen.Werner@mh-hannover.de

Forschungsprofil

Der zahnärztliche Photoinitiator Kampherchinon beeinflusst die Expression von extrazellulären Proteasen in Zellen der Mundschleimhaut

Lichthärtende Komposite enthalten als Photoinitiator häufig Campherchinon (CQ). Wir untersuchten Effekte von CQ auf die Expression von Genen, die mit der Abwehr von oxidativem Stress zusammenhängen, und auf die Abgabe extrazellulärer Proteasen in die extrazelluläre Matrix (EZM). Dazu verwendeten wir ein 3D-Co-Kulturmodell (3D-CCM), das sich am Aufbau der Mundschleimhaut orientiert, bestehend aus humanen gingivalen Fibroblasten (HGF), die in einem Kollagengel unterhalb konfluenter, oraler Keratinozyten (OKF6/TERT2) kultiviert wurden.

Das 3D-CCM wurde durch Zugabe von mit einer dentalen Polymerisationslampe bestrahltem und nicht bestrahltem CQ oberhalb der Keratinozyten behandelt, für 24 h mit zunächst 2,5 mM und anschließend für 48 h mit 1,25 mM CQ. Nach der ersten Behandlung untersuchten wir die Verteilung von CQ im Medium ober- und unterhalb der Keratinozyten mit Hilfe einer GC/MS-Analytik. Nach jeweils beiden Behandlungen wurden die mRNA-Expression mittels Real time PCR, die Proteinanalyse von Redox-regulierten Genen mittels Western Blotting und am Ende der zweiten Behandlung die Quantifizierung extrazellulärer Proteasen im Zellkulturmedium mittels Proteomprofiler Assays durchgeführt.

12 h nach Beginn der Behandlung war CQ gleichmäßig im 3D-CCM verteilt. Allerdings wurden nur ca. 19% des eingesetzten CQ im Medium gefunden. Dies weist darauf hin, dass CQ von den Zellen aufgenommen werden kann.

Die Transkription aller untersuchten Gene (HO-1, NQO1 und SOD1), die mit oxidativem Stress in Verbindung stehen, bis auf die des Katalasegens (CAT), wurden hauptsächlich in den Keratinozyten und kaum in den HGF induziert (Abb. 1). Eine erhöhte Proteinexpression von HO-1 (1,6±0,3), NQO1 (1,4±0,1) und auch CAT (1,6±0,2) wurde 72 h nach der ersten Behandlung beobachtet (Abb. 1b). Insgesamt war die Expression von mRNAs und Proteinen durch bestrahltes CQ im Vergleich zu nicht bestrahltem CQ nur geringfügig erhöht.

Zu den untersuchten extrazellulären Proteasen zählten Cathepsine, Kallikreine und verschiedene Matrix-Metalloproteasen (MMPs) (Abb. 2). Im Medium oberhalb der Keratinozyten nahm die Menge an ADAMTS1 signifikant zu. Die Cathepsine B, S und X/Z/P wurden im Medium oberhalb und die Cathepsine B und D im Medium unterhalb der Keratinozyten in erhöhter Konzentration nachgewiesen. Kallikrein 10 wurde oberhalb der Keratinozyten vermehrt und Kallikrein 11 reduziert sowie Kallikrein 5 unterhalb der Keratinozyten reduziert nachgewiesen. Die Menge von MMP-1 war im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollzellen im Medium oberhalb der Keratinozyten nur leicht erhöht (1,6±0,1), während die Konzentrationen von MMP-12 (–3,7±0,9) und MMP-13 (–3,2±1,8) stark reduziert waren. Unterhalb der Keratinozyten wurden MMP-9 (1,6±0,2) und MMP-10 (2,3±0,1) signifikant erhöht nachgewiesen, während MMP-13 eine starke Abnahme (-2,4±1,5) zeigte.

Die Ergebnisse zeigen, dass bestrahltes und nicht bestrahltes CQ, nach einer supraepithelialen Behandlung des 3D-CCM der oralen Mukosa insbesondere in der oberen Schicht der oralen Keratinozyten oxidativen Stress induzierte. CQ kann eine dichte Kerati-

nozytenschicht durchdringen. Die Ergebnisse sprechen für Redox-regulierte Signalkaskaden, die die Reorganisation der EZM steuern. Die Resultate können helfen, die Risikobewertung von CQ und verwandten Substanzen zu verbessern. DFG VO 1727/1-4

Perduns et al., Camphorquinone alters the expression of extracellular proteases in a 3D co-culture model ofthe oral mucosa, Dent Mater 2021; 37: 236-248.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Biologische Prüfung von entwickelten Dentaladhäsiven

» Projektleitung: Geurtsen, Werner (Prof. Dr.);

Molekulare Mechanismen zahnärztlicher Kunststoffe in humanen oralen und intestinalen Zellen

» Projektleitung: Volk, Joachim (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Adam K, Volk J, Bakopoulou A, Gousopoulou E, Staufenbiel I, Günay H, Geurtsen W. Cells from Granulation tissue of intra-bony periodontal defects reveal neurogenic and angiogenic Differentiation potential and express the embryonic transcription factors NANOG, OCT4 and SOX2. DZZ international 2020;3(2):82-84

Baier C, Albrecht UV, Ebadi E, Vonberg RP, Schilke R. Knowledge about hand hygiene in the Generation Z: A questionnaire-based survey among dental students, trainee nurses and medical technical assistants in training. Am.J.Infect.Control 2020;48(6):708-712

Günay H, Meyer-Wübbold K. Hannoversches Präventionskonzept zur Verbesserung der (eigenverantwortlichen) häuslichen Mundhygiene. DZZ 2020;75(4):24-32

Günay H, Meyer-Wübbold K. Hanoverian prevention consept to improve (self-responsible) home-based oral hygiene. DZZ international 2020;3(2):65-72

Jacker-Guhr S. Which"band-aid" is appropriate for the dentin wound of permanent teeth?. DZZ international 2020;2(2):30-32

Krämer S, Lucas J, Gamboa F, Penarrocha Diago M, Penarrocha Oltra D, Guzman-Letelier M, Paul S, Molina G, Sepulveda L, Araya I, Soto R, Arriagada C, Lucky AW, Mellerio JE, Cornwall R, Alsayer F, Schilke R, Antal MA, Castrillon F, Paredes C, Serrano MC, Clark V. Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. Spec.Care Dentist. 2020;40 Suppl 1:3-81

Lührs AK, Jacker-Guhr S, Günay H, Herrmann P. Composite restorations placed in non-carious cervical lesions-Which cavity preparation is clinically reliable?. Clin.Exp.Dent.Res. 2020;6(5):558-567

Meyer-Wübbold K, Günay H, Ebert K. Effektivität einer elektrischen"Waschzahnbürste"α auf die orale Plaquekontrolle : eine Pilotstudie. DZZ 2020;75(1):20-27

Meyer-Wübbold K, Hellwig E, Fischer P, Geurtsen W, Günay H. Zahnärztliche Diagnostik und Therapie schwangerer Patientinnen. ZM 2020;110(6):48-56

Perduns R, Volk J, Plum M, Jochums A, Gutzki F, Kaever V, Geurtsen W. Camphorquinone alters the expression of extracellular proteases in a 3D co-culture model of the oral mucosa. Dent.Mater. 2021;37(2):236-248

Pfeffer S, Jacker-Guhr S, Geurtsen W, Pfeffer TA, Lührs AK. Microtensile bond strength of luting cements to a 3D printable Composite - an in vitro study. DZZ international 2020;2(6):73-81

Übersichtsarbeiten

Lührs AK, Herrmann P. Bioaktive Restaurationsmaterialien – Wunsch oder Wirklichkeit?. Quintessenz 2020;71(7):728-741

Promotionen

Pfeffer TA (Dr. med. dent.): Assoziation zahnmedizinischer und neurologischer Parameter bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall - eine prospektiv klinische und mikrobiologische Studie.

Popal M (Dr. med.): Das zytotoxische und genotoxische Potential der Typ-1-Fotoinitiatoren BAPO und TPO bei humanen oralen Keratinozyten und V79-Fibroblasten.

Robben, Philipp HR (Dr. med. dent.): Die Rolle von Ethylendiamintetraessigsäure in der endodontischen Desinfektion und die Erfolgsrate hochkomplexer Behandlungen (Wurzelkanalbehandlung) im Studentenkurs eine kontrollierte, retrospektive Auswertung.

Wissenschaftspreis

Holmer L, Othman A, Lührs AK: ODV-Wissenschaftspreis des zahnärztlichen Interessenverbandes Österreichs von See C. "Comparison of the shear bond strength of 3D printed temporary bridges materials, on different types of resin cements and surface treatment".

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Koppert

Tel.: 0511-532 2489 • E-Mail: Koppert.Wolfgang@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/anaesthesie/forschung

Keywords: Schmerzmedizin, Hämostaseologie, pädiatrische Anästhesie

Forschungsprofil

Die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin bearbeitet primär die Forschungsschwerpunkte Schmerzmedizin, perioperative Organprotektion, Hämostaseologie und pädiatrische Anästhesie. Projekte aus diesen Themenbereichen werden durch eine klinikinterne Forschungsstruktur vorangetrieben und gefördert. Die Forschungsvorhaben repräsentieren sowohl grundlagen-orientierte als auch klinische Projekte, die inhaltlich stark miteinander verknüpft sind und darauf ausgelegt sind klinisch-relevante Aussagen treffen zu können. Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesse steht eine Verbesserung der Patientenversorgung in allen vier Säulen unseres Faches: Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerzmedizin.

Die Forschung über die Entstehung und Behandlung von Schmerzen ist sowohl durch grundlagen-orientierte als auch durch klinisch ausgerichtete Arbeitsgruppen vertreten. In den Laborräumen der Klinik werden, u.a. mittels molekularbiologischer und elektrophysiologischer Methoden, zelluläre Mechanismen des peripheren Nervensystems erforscht. Ein vordergründiges Ziel dieser Projekte ist die Identifizierung und Charakterisierung von Schlüsselmechanismen der peripheren Schmerzentstehung, die noch nicht vollständig bekannt sind bzw. deren Funktion und Pharmakologie noch nicht erforscht wurden. In präklinischen humanen Schmerzmodellen, in denen klinisch relevante Schmerzqualitäten durch standardisierte Messprotokolle induziert werden, können Effekte bereits etablierter oder neu entwickelter Analgetika an gesunden Probenden untersucht werden. In der letzten Stufe werden neue Analgetika im Rahmen von klinischen Studien an definierten Patientengruppen getestet und hinsichtlich analgetischer Effektivität evaluiert.

Im Forschungsschwerpunkt „Hämostaseologie" werden in klinischen Studien gerinnungsaktive Substanzen hin-sichtlich deren Effektivität und Sicherheit in definierten Patientengruppen während oder nach bestimmten chirurgischen Eingriffen untersucht. Neben der klassischen laborchemischen Diagnostik werden hierzu auch Methoden der „Point-Of-Care" Gerinnungsdiagnostik verwendet, die in unserer Klinik auch für die tägliche Routine am Patienten Verwendung finden. Ein wichtiges Ziel ist es, sichere Strategien und Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die zur Reduktion der Transfusion von Blutprodukten im Sinne der Entwicklung eines „Patient Blood Management" verhelfen können. Die Strukturen eines funktionierenden Patient Blood Managements an der Medizinischen Hochschule Hannover werden derzeit unter unserer Federführung etabliert.

Im Schwerpunkt „pädiatrische Anästhesie" werden sowohl präklinische als auch klinische Studien zum perioperativen Management von Kindern in verschieden Altersklassen durchgeführt (Nüchternheit, Volumentherapie und Schmerztherapie). Als eine der wenigen Zentren in Deutschland beschäftigt sich die Arbeitsgruppe um die Neuentwicklung perioperativ eingesetzter Methoden und Pharmaka, die für eine erhöhte Sicherheit und Komfort in der pädiatrischen Anästhesiologie notwendig sind.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Grundlagenforschung Ionenkanäle Wird die pruritogene Wirkung von Chloroquin durch eine UV-Licht-induzierte Akkumulation von reaktiven Sauerstoffradikalen vermittelt?

Das Antimalariamittel Chloroquin fand am Anfang der Covid-19 Pandemie ein gesteigertes mediales Interesse. Obwohl frühzeitig keine Effektivität von Chloroquin in Studien an Patienten mit schweren Krankheitsverläufen mit Covid-19 festgestellt werden konnte, wurde es weltweit als Prophylaxe eingenommen. Dieser Praxis erschien sinnlos, da es auch mit kardialen Nebenwirkungen einhergeht. Eine vital kaum bedrohliche Nebenwirkung von Chloroquin ist die Entstehung vom Pruritus (Juckreiz). Da die molekularen Mechanismen für die Entstehung von Pruritus nicht aufgeklärt sind und derzeit intensiv erforscht werden, führte diese pruritogene Eigenschaft von Chloroquin dazu, dass es als eine Art Modellsubstanz für einen Histamin-unabhängigen Juckreiz in der Grundlagenforschung eingesetzt wird. Basierend auf hochwertigen Studien geht man von einer selektiven Aktivierung von sogenannten Mas-related G protein-coupled receptors (Mrgprs) durch Chloroquin aus und sekundär in eine Aktivierung des Ionenkanals TRPA1 in peripheren sensorischen Nerven. Diese Sichtweise wurde mehrfach als Tatsache betrachtet und kam dadurch in mehreren bedeutenden Studien als grundlegender Mechanismus bzw. als Model für weiterführende Studien zu Juckreiz- und Schmerzmechanismen zum Einsatz. Bei einer kritischen Betrachtung der vorhandenen Literatur zu den molekularen Mechanismen des Chloroquin-induzierten Pruritus lässt sich jedoch feststellen, dass mehrfach alternative Mechanismen in Frage kommen. Eine tatsächliche Aktivierung von Mrgprs durch Chloroquin wurde bislang in keiner Studie nachgewiesen, und in einer Folgestudie wurden die Rezeptoren TRPV1, TRPC3 und TRPM8 als weitere Targets für Chloroquin identifiziert.

Wir haben die Hypothese geprüft, dass Chloroquin die Erregbarkeit sensorischer Neuronen unabhängig von MrgprA3 modifiziert. Anhand von in vitro Elektrophysiologie und Calcium Imaging konnten wir in unserer Arbeit zeigen, dass Chloroquin die ROS-sensiblen Ionenkanäle TRPA1, TRPV1 und TRPV2 aktiviert, hauptsächlich indem es in

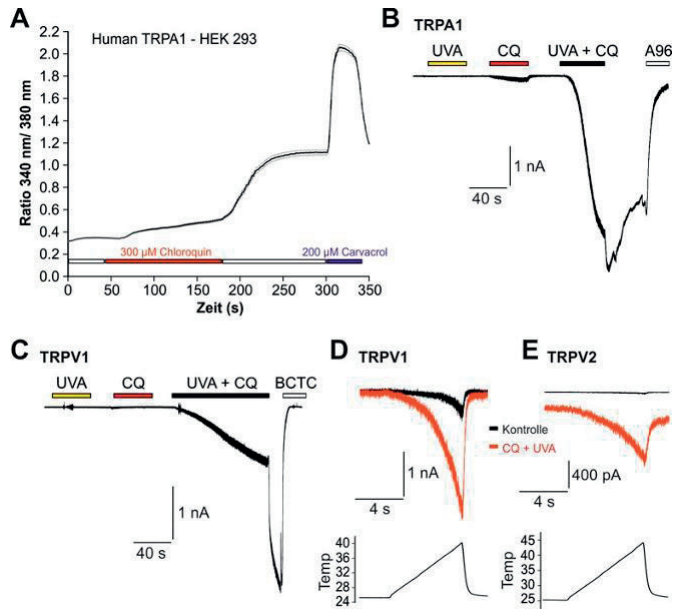


Abb. 1: A Calcium-Imaging an HEK 293 Zellen mit hTRPA1. Die durchgezogene Linie repräsentiert den Mittelwert von 166 Zellen (± S.E.M.). Während 300 µM Chloroquin einen langsamen Calcium-Anstieg induziert, entsteht ein starker Anstieg beim Auswasch. Die Carvacrol Antwort verifiziert die Expression von TRPA1. B, C. Patch Clamp Ableitungen von TRPA1 (B) und TRPV1 (C). Beide Kanäle zeigen eine minimale Antwort auf Chloroquin (CQ) alleine, aber große Einwärtsströme bei gleichzeitiger UVA-Belichtung. Die Blockade der Ströme mit den Inhibitoren A96 (TRPA1) und BCTC (TRPV1) verifiziert, dass die Einwärtsströme keine Artefakte sind. D, E. Patch Clamp Ableitungen von TRPV1 (D) und TRPV2 (E). Beide Kanäle zeigen reduzierte Hitzeschwellen bei der kombinierten Applikation von Chloroquin und UVA-Licht. Chloroquin alleine induzierte keine Sensibilisierung der Hitze-Antworten (nicht gezeigt).

der Eigenschaft eines Photosensitizers die Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) unter Einfluss von UVA-Licht verursacht. In Abbildung 1A ist eine Calcium-Imaging

Messung dargestellt, die eine MrgprA3-unabhängige Chloroquin-induzierte Aktivierung von TRPA1 zeigt. Die Reaktion tritt zeitverzögert ein und geht mit einem starken Anstieg beim Auswaschen von Chloroquin einher. In Patch-Clamp Messungen induziert Chloroquin alleine keine Aktivierung von TRPA1, nur in Kombination mit schwachem UVA-Licht (wie im Calcium-Imaging appliziert) (Abb. 1B). Auch TRPV1 wird direkt durch Chloroquin + UVA-Licht aktiviert und zeigt ähnlich wie TRPA1 eine vergrößerte Antwort beim Auswaschen von Chloroquin (Abb. 1C), was sehr wahrscheinlich aufgrund eines partiellen Kanalporenblock durch Chloroquin zu erklären ist. Chloroquin + UVA-Licht induzieren auch eine starke Potenzierung Hitze-induzierter Einwärtsströme in TRPV1 wie auch in TRPV2 (Abb. 1D und E).

Zusammen mit zahlreichen weiteren Daten, die unsere Beobachtungen untermauern und mechanistisch aufklären, können wir mit dieser Arbeit die Interpretation früherer Studien mit Chloroquin als Pruritogen in einem nicht unbeträchtlichen Ausmaß ändern. Auch das derzeit gültige Dogma, dass Chloroquin einen spezifischen, Histamin-unabhängigen Signalweg zur Entstehung von Juckreiz aktiviert, muss revidiert werden.

» Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Der Einsatz der Fluoreszenoptischen Handscanner-Untersuchung (Xiralite) bei CRPS
» Projektleitung: Karst, Matthias (Prof. Dr.)

Evaluation des Managements von ambulanten Medikamenten für die Anästhesie in der perioperativen Phase ("EMMAperiop")
» Projektleitung: Meinders, Antje (Dr.)

FBV Simulation
» Projektleitung: Koppert, Wolfgang (Prof. Dr.)

Friedrich und Alida Gehrke Stiftung - Finanzielle Unterstützung von Publikationskosten
» Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr.)

Gelatine bei Kindern
» Projektleitung: Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.)

GeneSiS
» Projektleitung: Suchodolski, Klaudiusz (Dr.)

iHope-Studie
» Projektleitung: Ahrens, Jörg (Prof. Dr.)

Intensiv-Monitoring
» Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr.)

Patient Blood Management
» Projektleitung: Koppert, Wolfgang (Prof. Dr.)

Unverblindete Sicherheitsstudie zu intravenös angewendeter Neridronsäure bei Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) "KF7013-03"
» Projektleitung: Karst, Matthias (Prof. Dr.)

Vereinbarung über den gemeinsamen Aufbau und Betrieb eines Registers für die Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) in Deutschland

» Projektleitung: Jüttner, Björn (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Beck CE, Chandrakumar T, Sümpelmann R, Nickel K, Keil O, Heiderich S, Boethig D, Witt L, Dennhardt N. Ultrasound assessment of gastric emptying time after intake of clear fluids in children scheduled for general anesthesia-A prospective observational study. Paediatr.Anaesth. 2020;30(12):1384-1389

Beck CE, Rudolph D, Mahn C, Etspüler A, Korf M, Lüthke M, Schindler E, Päukert S, Trapp A, Megens JHAM, Oppitz F, Badelt G, Röher K, Genähr A, Fink G, Muller-Lobeck L, Becke-Jakob K, Wermelt JZ, Boethig D, Eich C, Sümpelmann R. Impact of clear fluid fasting on pulmonary aspiration in children undergoing general anesthesia: Results of the German prospective multicenter observational (NiKs) study. Paediatr.Anaesth. 2020;30(8):892-899

Beck CE, Sümpelmann R, Nickel K, Keil O, Kuebler JF, Boethig D, Witt L, Dennhardt N. Systemic and regional cerebral perfusion in small infants undergoing minor lower abdominal surgery under awake caudal anaesthesia: An observational study. Eur.J.Anaesthesiol. 2020;37(8):696-700

Dennhardt N, Elfgen-Schiffner FD, Keil O, Beck CE, Heiderich S, Sümpelmann R, Nickel K. Effect of etomidate on systemic and regional cerebral perfusion in neonates and infants with congenital heart disease: A prospective observational study. Paediatr.Anaesth. 2020;30(9):984-989

Dennhardt N, Sümpelmann R, Horke A, Keil O, Nickel K, Heiderich S, Boethig D, Beck CE. Prevention of postoperative bleeding after complex pediatric cardiac surgery by early administration of fibrinogen, prothrombin complex and platelets: a prospective observational study. BMC Anesthesiol. 2020;20(1):302

Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang MS, Greite R, Hartung D, Derlin T, Fegbeutel C, Tudorache I, Jüttner B, Wiese B, Lichtinghagen R, Haller H, Haverich A, Wacker F, Warnecke G, Gueler F. Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(49):e22445

Esmaeilzadeh M, Hong B, Polemikos M, Al-Afif S, Hermann EJ, Scheinichen D, von Kaisenberg C, Hillemanns P, Krauss JK. Spinal emergency surgery during pregnancy: contemporary strategies and outcome. World Neurosurg. 2020;139:e421-e427

Esmaeilzadeh M, Uksul N, Hong B, von Kaisenberg C, Scheinichen D, Lang JM, Hermann EJ, Hillemanns P, Krauss JK. Intracranial emergencies during pregnancy requiring urgent neurosurgical treatment. Clin.Neurol.Neurosurg. 2020;195:

Fleissner F, Frank P, Haverich A, Ismail I. Echocardiographic guided, transatrial closure of a patent foramen ovale. J.Cardiothorac.Surg. 2020;15(1):255

Fleissner F, Timm ME, Lang CP, Lenarz T, Kühn C, Jaeger DB. Tracheal Transection-A Novel Airway Management. Thorac. Cardiovasc.Surg.Rep. 2020;9(1):e24-e28

Flentje M, Fiedel H, Eismann H. Narkose im Rettungsdienst – mehr als nur eine erfolgreiche Intubation. retten! 2020;9(3):190-198

Flentje M, Eismann H, Holtje M, Hagemann V, Brodowski L, von Kaisenberg C. Transfer of an interprofessional emergency caesarean section training program: using questionnaire combined with outcome data of newborn. Arch.Gynecol.Obstet. 2020;303(3):585-593

Flentje M, Eismann H, Sieg L, Hagemann V, Friedrich L. Impact of Simulator-Based Crisis Resource Management Training on Collective Orientation in Anaesthesia: Pre-Post Survey Study With Interprofessional Anaesthesia Teams. J.Med. Educ.Curric Dev. 2020;7:2382120520931773

Flentje M, Friedrich L, Eismann H, Koppert W, Ruschulte H. Expectations, training and evaluation of intensive care staff to an interprofessional simulation course in Germany - Development of a relevant training concept. GMS J.Med.Educ. 2020;37(1):Doc9

Framme C, Gottschling J, Kuiper T, Lobbes W, Palmaers T, Brockmann D, Lagreze WA, Hufendiek K. Kostenträgerrechnungen von strabologischen Operationen an einer Universitäts-Augenklinik. Ophthalmologe 2020;117(10):1006-1014

Godmann L, Bollmann M, Korb-Pap A, König U, Sherwood J, Beckmann D, Mühlenberg K, Echtermeyer F, Whiteford J, De Rossi G, Pap T, Bertrand J. Antibody-mediated inhibition of syndecan-4 dimerisation reduces interleukin (IL)-1 receptor trafficking and signalling. Ann.Rheum.Dis. 2020;79(4):481-489

Heiderich S, Dennhardt N, Hartmann H, Kluger GJ, Sümpelmann R, Herberhold T. Stability of 0.5% Glucose-Containing Balanced Electrolyte Solutions for Patients on Ketogenic Diets: A Laboratory Study. Neuropediatrics 2020;51(6):397-400

Peñuelas O, Muriel A, Abraira V, Frutos-Vivar F, Mancebo J, Raymondos K, Du B, Thille AW, Rios F, González M, Del-Sorbo L, Ferguson ND, Del Carmen Marin M, Pinheiro BV, Soares MA, Nin N, Maggiore SM, Bersten A, Amin P, Cakar N, Suh GY, Abroug F, Jibaja M, Matamis D, Zeggwagh AA, Sutherasan Y, Anzueto A, Esteban A. Inter-country variability over time in the mortality of mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 2020;46(3):444-453

Rakhit S, Wang L, Lindsell CJ, Hosay MA, Stewart JW, Owen GD, Frutos-Vivar F, Penuelas O, Esteban A, Anzueto AR, Raymondos K, Rios F, Thille AW, Gonzalez M, Du B, Maggiore SM, Matamis D, Abroug F, Amin P, Zeggwagh AA, Ely EW, Vasilevskis EE, Patel MB. Multicenter International Cohort Validation of a Modified Sequential Organ Failure Assessment Score Using the Richmond Agitation-sedation Scale. Ann.Surg. 2020;

Röttger M, Hertel H, Kaukemüller L, Brodowski L, Flentje M, Hillemanns P, Klapdor R. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: status, level of knowledge, and counseling in outpatient setting. Arch.Gynecol.Obstet. 2020;302(4):1001-1007

Übersichtsarbeiten

Mommert S, Schaper JT, Schaper-Gerhardt K, Gutzmer R, Werfel T. Histamine down-regulates the FCERI alpha-chain expression in human IL-4-activated M2 macrophages. Allergy 2020;

Sümpelmann R, Beck C, Dennhardt N. Moderne Narkosekonzepte in der Kinderanästhesie. Monatsschr Kinderh 2020;168(12):1099-1107

Sümpelmann R, Zander R, Witt L. Perioperative Infusionstherapie bei Kindern. Anasthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 2020;55(5):324-333

Buchbeiträge, Monografien

Schiller B, Eismann H, Keil O. SOAP-M und SBAR: Konzept zur Verbesserung der Patientensicherheit im interprofessionellen Team. In: Böttiger Bernd W.;Kuckel,Werner[Hrsg.]: Jahrbuch Intensivmedizin 2020. Lengerich: Pabst Science Publishers , 2020. S. 279-288

Abstracts

2020 wurden 24 Abstracts publiziert.

Promotionen

Büßecker L (Dr. med.): Metamizol als Risikofaktor für postoperatives akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten: Eine retrospektive Analyse.

Diegmann O (Dr. med.): Serummarker und Risikofaktoren des postoperativen Delirs bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen im 7-Tage Follow-up.

Hadamitzky C (Dr. med.): Das Lidocainderivat QX-314 permeiert die humane Isoform von TRPV1 und vermittelt eine Inhibition spannungsabhängiger Natriumkanäle.

Harms E (Dr. med.): Die Rolle eines schlecht konservierten extrazellulären Motivs für die Protonen-induzierte Inhibition spannungsabhängiger Natriumkanäle.

Hoppe CG (Dr. med. dent.): Quantitative Evaluation der Effizienz verschiedener Komponenten von Oberflächenanästhetika eine prospektiv randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

Poffers M (Dr. med.): Regulation der Adhäsion, Transmigration und Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten der Maus in vitro durch die Natriumkanal-α-Untereinheit Nav1.3.

Schenk SA (Dr. med.): Active metabolites of dipyrone induce a redox-dependent activation of the ion channels TRPA1 and TRPV1.

Wagner C (Dr. med.): Interleukin-6 verursacht bei perioperativem Stress akutes Wachstum instabiler atherosklerotischer Plaques in Apolipoprotein-E-defizienten Mäusen Mechanismen und Therapieansätze.

Wissenschaftspreis

Eberhardt, Mirjam (Dr.): Forschungspreis der Charlotte-Lehmann-Stiftung: Publikation "Oxidation of methionine residues activates the high-threshold heat-sensitive ion channel TRPV2".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Echtermeyer, Frank Götz (Dr.): World Journal of Biological Chemistry, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied

Karst, Matthias (Prof. Dr.): Deutsche Zeitschrift für Akupunktur, Deutschland, Beirat; verschiedene Fachzeitschriften, Deutschland, Gutachter/in

Koppert, Wolfgang (Prof. Dr.): AINS, Deutschland, Editor in Chief; Deutsche Schmerzgesellschaft, Deutschland, Beirat; DGAI, Deutschland, Vorsitzende/r; DIVS, Deutschland, Schatzmeister/in

Leffler, Andreas (Prof. Dr.): Anesthesia & Analgesia, Deutschland, Gutachter/in; Anesthesiology, Deutschland, Gutachter/in; Br. J. Anaesthesia, Grossbritannien und Nordirland, Gutachter/in; Br. J. Pharmacology, Grossbritannien und Nordirland, Gutachter/in; J. Neuroscience, Deutschland, Gutachter/in; NAT, Deutschland, Organisation; Pain, Deutschland, Gutachter/in

Schultz, Barbara (PD Dr.): European Journal of Anaesthesiology, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Pediatric Anesthesia, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in

Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.): AINS, Deutschland, Gutachter/in; British Journal of Anaesthesia, Grossbritannien und Nordirland, Gutachter/in; Der Anästhesist, Deutschland, Gutachter/in; Paediatric Anaesthesia, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in

Klinik für Rehabilitationsmedizin

Direktor: Prof. Dr. Christoph Matthias Gutenbrunner

Tel.: 0511-532-4110 • E-Mail: Gutenbrunner.Christoph@mh-hannover.de • www.mhh.de/rehabilitationsmedizin

Keywords: Rehabilitationsmedizin, Physikalische und Rehabilitative Medizin, Rehabilitationswissenschaft und -forschung

Forschungsprofil

Der Bedarf an Rehabilitation nimmt weltweit und in Deutschland kontinuierlich zu. Neben der demographischen Entwicklung spielt hierbei auch die Zunahme chronischer Erkrankungen und die steigenden Überlebenschancen nach schweren akuten Erkrankungen und unfallbedingten Verletzungen eine Rolle. Diese Faktoren und nicht zuletzt die Fortschritte in anderen Bereichen der Medizin führen dazu, dass auch die Rehabilitationsmedizin ständig wissenschaftlich weiterentwickelt werden muss. Dabei ist das Forschungsgebiet der Rehabilitationsmedizin sehr breit und reicht von Untersuchungen zum Verständnis von Krankheits- und Heilungsmöglichkeiten auf biomolekularer Ebene über die Aufklärung von Wirkungsmechanismen rehabilitativer Interventionen bis hin zur Analyse und Verbesserung der rehabilitativen Versorgung. Wie in anderen Fächern stehen klinische Studien zur Wirksamkeit von Maßnahmen der Physikalischen und Rehabilitativen Medizin (PRM) im Zentrum der Forschung. Last but not least, stellt die Anwendung von Informationstechnologie und Robotik einen besonderen Schwerpunkt der aktuellen und zukünftigen rehabilitationsmedizinischen Forschung dar.

Um diesen Herausforderungen zu genügen, hat sich die Klinik für Rehabilitationsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover breit aufgestellt und kontinuierlich weiterentwickelt. Ihr Forschungsbereich umfasst die folgenden Schwerpunkte:

- Biomolekulare Studien zur Schmerzchronifizierung deren translationale Aspekte in Bezug auf psychische Symptome und Interventionskonzepte
- Klinische Studien zur Wirksamkeit einzelner und komplexer Interventionen der Physikalischen und Rehabilitativen Medizin bei unterschiedlichen Krankheitsbilden und Einschränkungen der Funktionsfähigkeit, z.B. bei Spannungskopfschmerzen, Tinnitus, Cancer-related Fatigue, Chronischen generalisierten Schmerzen und Fibromyalgie
- Analyse und Verbesserung von Versorgungsformen in der Rehabilitation einschl. postakute rehabilitative Versorgung, arbeitsplatzorientierte Rehabilitation, Casemanagement und Bewegungsprävention bei Kindern
- Verbesserung des Rehabilitationszugangs und der Begutachtung in der Rehabilitation durch Entwicklung und Erprobung von Screening- und Assessment-Tools, z.B. in der Rehabilitation bei chronischen Schmerzen und Post-COVID sowie zur Erfassung persongebundener Faktoren
- Erprobung innovativer Technologien in der PRM-Praxis wie z.B. Mobilisierungsroboter, Virtual Reality und Smartphone-Apps
- Internationaler Vergleich von Rehabilitationssystemen nach WHO-Standard und Entwicklung und Testung von Instrumenten zum systematischen Vergleich von Rehabilitationseinrichtungen und Rehabilitationsformen (Community-based rehabilitation)

» Modellbildung und Auseinandersetzung mit Begrifflichkeiten im Gebiet einschl. Definitionen von Behinderung und der Rehabilitation

Dabei ist die Forschung in hohem Maße multidimensional und schließt die Expertise verschiedener Berufsgruppen ein (Biochemie, Medizin, Psychologie, Sozialwissenschaften, Pädagogik, Physiotherapie u.a.).

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Querschnittslähmung in Deutschland - Eine nationale Befragung

Hintergrund: Sowohl die Vereinten Nationen als auch die Weltgesundheitsorganisation fordern die Erhebung von international vergleichbaren Daten zur Lebens- und Versorgungssituation von Menschen mit Beeinträchtigungen. Der International Spinal Cord Injury (InSCI) Community Survey kommt dieser Forderung am Beispiel von Menschen mit Querschnittlähmungen nach. Des Weiteren sind zuverlässige nationale Daten auch erforderlich, um eine bedarfsorientierte Versorgung zu gewährleisten. Für Personen mit Querschnittlähmungen lagen bisher nur wenige, und meist Daten über diagnostische oder therapeutische Interventionen vor. InSCI hat das Ziel, durch eine Datenerhebung und einen Vergleich von 22 Ländern, Handlungsempfehlungen für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen zu entwickeln. Ein weiteres Ziel war es, u.a. wahrgenommene Umweltbarrieren von den betroffenen Menschen und deren Einfluss auf die Teilhabe zu erheben. Dabei handelte es sich um Barrieren durch die Einstellungen der Gesellschaft oder nahestehender Personen, finanzielle Barrieren, fehlende Hilfsmittel oder inadäquate Barrierefreiheit im öffentlichen und privaten Raum.

Methodik: Im Rahmen der internationalen Querschnittsstudie InSCI wurde in Deutschland der German Spinal Cord Injury Survey (GerSCI) durchgeführt. Im Jahr 2017 erhielten Patientinnen und Patienten (n=5.598) aus 8 spezialisierten Behandlungszentren für Querschnittlähmung in Deutschland einen 22-seitigen Fragebogen. Dieser wurde vom InSCI-Studienzentrum entwickelt und später ins Deutsche übersetzt. Eingeschlossen wurden Personen mit der Diagnose Querschnittlähmung, die älter als 18 Jahre waren und im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2016 ambulant oder stationär in der jeweiligen Klinik vorstellig wurden und die Erst-Rehabilitation abgeschlossen hatten.

Ergebnisse: Datensätze von 1.479 Teilnehmenden wurden in die Analyse einbezogen. Das Durchschnittsalter lag bei 55,3 Jahren (SD=14,6). Davon waren 72,9 % männlichen Geschlechts. Im Durchschnitt lebte jede/r Befragte 13,9 Jahren (SD=12,1 %) mit einer

Stichprobenmerkmal		
Alter, MW (SD)		55,3 Jahre (14,6)
Alter, gruppiert		
	18 bis 30 Jahre	6,6 % (n=97)
	31 bis 40 Jahre	11,0 % (n=162)
	41 bis 50 Jahre	15,5 % (n=228)
	51 bis 65 Jahre	43,5 % (n=642)
	Über 65 Jahre	23,5 % (n=346)
Geschlecht		
	männlich	72,9 % (n=1.076)
	weiblich	27,1 % (n=401)
Lähmungsmuster		
	Paraplegie	51,2 % (n=730)
	Tetraplegie	48,8 % (n=696)
Läsionsgrad		
	komplett	33,7 % (n=489)
	inkomplett	66,3 % (n=964)
Ätiologie		
	traumatisch	74,3 % (n=1.075)
	nicht-traumatisch	25,7 % (n=371)
Erkrankungsdauer, MW (SD)		13,9 Jahre (12,1)
Erkrankungsdauer, gruppiert		
	1 bis 5 Jahre	29,9 % (n=434)
	6 bis 10 Jahre	21,2 % (n=308)
	11 bis 20 Jahre	26,3 % (n=382)
	über 20 Jahre	22,6 % (n=329)

Abb. 1: Stichprobenmerkmale

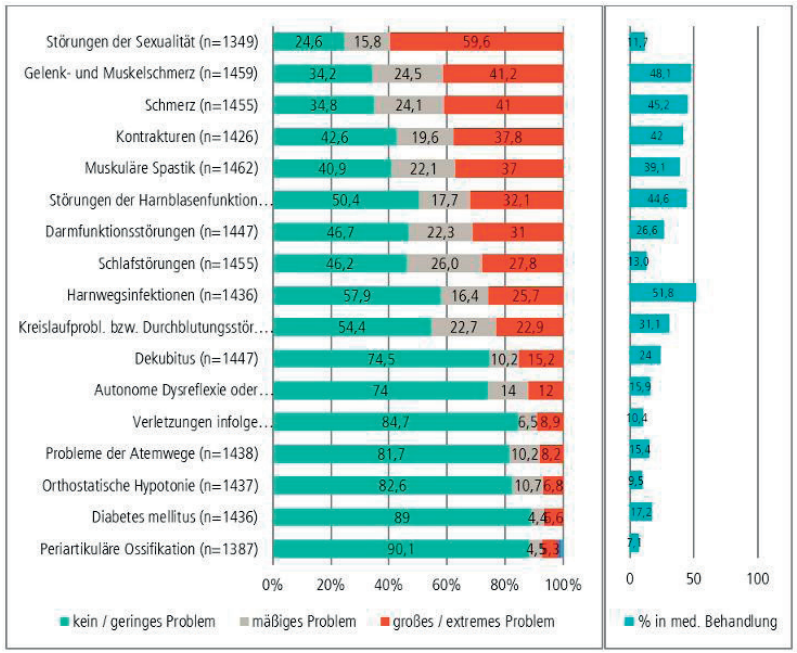


Abb. 2: Gesundheitliche Probleme und Inanspruchnahme medizinischer Behandlungen

Querschnittlähmung. Der Läsionsgrad war zu 66,3 % inkomplett. 51,2 % waren Paraplegiker. Die Verletzungsursache war bei Männern zu 80,3 % und bei Frauen 58,0 % traumatisch (Gesamt 74,3 %; Tabelle). Der am häufigsten aufgesuchte Gesundheitsdienstleister stellte der/die Hausarzt/Hausärztin dar, gefolgt von PhysiotherapeutInnen. 42 % der Befragten im erwerbsfähigen Alter waren berufstätig. Die schwerwiegendste Komorbidität war die Störung der Sexualität (59,6 %), allerdings begaben sich nur 11,7 % dafür in medizinische Behandlung (Abbildung). Die gesellschaftliche Teilhabe wurde insbesondere durch mangelnde Barrierefreiheit in Gebäuden und im öffentlichen Personenverkehr, sowie durch ungünstige Wetterbedingungen eingeschränkt.

Fazit: Die Ergebnisse bieten erstmalig einen Überblick über die Lebens- und Versorgungssituation von Menschen mit Querschnittlähmung in Deutschland.

» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Manfred-Sauer-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Development of Minimum Reporting Set of the International Classification of Service Organization in Rehabilitation (ICSO-R) for the use in scientific research

» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.)

Entwicklung und Anwendung eines Screeningfragebogens für Patientinnen und Patienten mit langanhaltenden Symptomen und Beschwerden nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion

» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.)

Biomediatoren und begleitende mentale Symptome bei lokalen, regionalen und generalisierten Schmerzen am Bewegungsapparat im Vergleich zu gesunden Probanden/innen

» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.)

Auswirkungen des Ramdan-Fastens auf vegetative, metabolische und Immunparameter
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.)

Systematische Analyse des Rehabilitationssystems in Albanien und dem Longua District in Shenzhen (China) sowie vergleichendes Assessment von Rehabilitationseinrichtungen in Indonesien, China, Thailand und Deutschland
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.)

Biomediatoren und begleitende mentale Symptome bei lokalen, regionalen und generalisierten Schmerzen am Bewegungsapparat im Vergleich zu gesunden Probanden/innen
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.)

Prospektive klinische Studie zur Wirksamkeit der manuellen Therapie bei funktionellem Tinnitus
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.)

Erfassung von Beeinträchtigungen von Patientinnen und Patienten in der Ambulanz für seltene Erkrankungen
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.)

Application of international standards and evaluation of development perspectives of rehabilitation medicine to strengthening the rehabilitation system of Longhua district (Shenzhen)
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Longhua Hospital

Approval for establishment of the position of a secretary for the Global Rehabilitation Alliance (GRA)
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Global Rehabilitation Alliance

Motivation zur Aufnahme einer versicherungspflichtigen Beschäftigung durch Prämienzahlung
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

German Spinal Cord Injury Survey 2022
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Kontextfaktoren der ICF in der sozialmedizinischen Begutachtung im Rahmen der Erwerbsminderungsrente bei muskuloskeletalen Erkrankungen
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

MSTVK - Aufbau und Implementierung eines multimodalen, sektoren- und trägerübergreifenden Versorgungskonzeptes bei Majoramputation
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Nachhaltige Sicherung von Beschäftigung bei besonderen Personenkreisen im Anschluss an Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben.
» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Projekt zur Entwicklung, Implementation und Evaluation von Programmbausteinen zur indivifuellen Entwicklungsförderung emotional-sozialer, sprachlich-literaler und motorischer Kompetenzen sowie mathematiscfher Basiskompetenzen von Kindern in Kindertageseinrichtungen (Kitas)

» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Ministerium für Soziales, Integration und Gleichstellung des Landes Mecklenburg-Vorpommern

Wissenschaftliche Evaluation medizinischer Fortbildungsveranstaltungen unter besonderer Berücksichtigung von deren Einfluss auf die Modifikation therapeutischer Algorithmen im klinischen Alltag

» Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.); Förderung: AIM Arbeitsgemeinschaft für interdisziplinäre Medizin

Originalpublikationen

Andelic N, Lu J, Gutenbrunner C, Nugraha B, Gormley M, Soberg HL, Sveen U, Anke A, Kirkevold M, Roe C. Description of health-related rehabilitation service provision and delivery in randomized controlled trials: A topic review. J.Rehabil.Med. 2020;52(8):

Baier C, Ebadi E, Mett TR, Stoll M, Küther G, Vogt PM, Bange FC. Epidemiologic and Molecular Investigation of a MRSA Outbreak Caused by a Contaminated Bathtub for Carbon Dioxide Hydrotherapy and Review of the Literature. Can.J.Infect.Dis.Med.Microbiol. 2020;2020:1613903

Bickenbach J, Batistella L, Gutenbrunner C, Middleton J, Post MW, InSCI, Stucki G. The International Spinal Cord Injury Survey: The Way Forward. Arch.Phys.Med.Rehabil. 2020;101(12):2227-2232

Bökel A, Egen C, Gutenbrunner C, Weidner N, Moosburger J, Abel FR, Rupp R, Kalke YB, Liebscher T, Kurze I, Sauer M, Geng V, Sturm C. Querschnittlähmung in Deutschland - eine Befragung zur Lebens- und Versorgungssituation von Menschen mit Querschnittlähmung. Rehabilitation (Stuttg) 2020;59(4):205-213

Bökel A, Dierks ML, Gutenbrunner C, Weidner N, Geng V, Kalke YB, Liebscher T, Abel FR, Sturm C. Perceived environmental barriers for people with spinal cord injury in Germany and their influence on quality of life. J.Rehabil.Med. 2020;52(8):jrm00090

Bökel A, Nowik D, Sturm C, Briest J. Gefühle und Gedanken von Erwerbsminderungsbe-renteten zur Rückkehr ins Erwerbsleben. Phys Med Rehab Kuror 2021;31(2):110-117

Ehrmann C, Reinhardt JD, Joseph C, Hasnan N, Perrouin-Verbe B, Tederko P, Zampolini M, InSCI, Stucki G. Describing Functioning in People Living With Spinal Cord Injury Across 22 Countries: A Graphical Modeling Approach. Arch. Phys.Med.Rehabil. 2020;101(12):2112-2143

Fekete C, Brach M, Ehrmann C, Post MWM, InSCI, Stucki G. Cohort Profile of the International Spinal Cord Injury Community Survey Implemented in 22 Countries. Arch. Phys.Med.Rehabil. 2020;101(12):2103-2111

Ghashang SK, Raha S, Hamdan I, Gutenbrunner C, Nugraha B. A prospective controlled study on Ramadan fasting in the healthy young males in summer in Germany: effect on cytokines. J Complement Integr Med 2020;

Gutenbrunner C, Best N, Glaesener JJ, Lange U, Lemhöfer C, Lichti G, Liebl ME, Reißhauer A, Schwarzkopf S, Steinmetz A, Sturm C, Weigl M, Winkelmann A, Krischak G. Warum der rehabilitativen Versorgung auch und gerade während der COVID-19 Pandemie besondere Beachtung geschenkt werden muss: Ein Statement der Deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM). Phys Med Rehab Kuror 2020;30(5):283-286

Gutenbrunner C, Egen C, Glaesener JJ, Lange U, Liebl ME, Reißhauer A, Schwarzkopf S, Steinmetz A, Lemhöfer C, Sturm C, Weigl M, Best N, Krischak G. Notwendigkeit der Verankerung der Physikalischen und Rehabilitativen Medizin an Universitäten – ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM). Phys Med Rehab Kuror 2021;31(1):10-19

Gutenbrunner C, Glaesener JJ, Reißhauer A, Schwarzkopf S, Sturm C. Empfehlungen der DGPRM zu Struktur und Ausstattung von Akutkrankenhäusern bezüglich Physikalisch-medizinischer/rehabilitativer Maßnahmen in

Intensivmedizin und Intermediate Care. Phys Med Rehab Kuror 2020;30(4):237-240

Gutenbrunner C, Nugraha B. Decision-Making in Evidence-Based Practice in Rehabilitation Medicine: Proposing a Fourth Factor. Am.J.Phys. Med.Rehabil. 2020;99(5):436-440

Gutenbrunner C, Stokes EK, Dreinhöfer K, Monsbakken J, Clarke S, Cote P, Urseau I, Constantine D, Tardif C, Balakrishna V, Nugraha B. Why Rehabilitation must have priority during and after the COVID-19-pandemic: A position statement of the Global Rehabilitation Alliance. J.Rehabil.Med. 2020;52(7):jrm00081

Heck J, Ranker A, Wranke A, Kano L, Macke C, Rademacher J, Stichtenoth DO, Krause O. Die interdisziplinäre alterstraumatologische Visite : Empfehlungen für den Klinikalltag. Unfallchirurg 2021;124(2):138-145

Küther G. Physikalische Therapie bei systemischer Sklerose (Sklerodermie). Arthritis + Rheuma 2020;40(1):15-19

Liebl ME, Gutenbrunner C, Glaesener JJ, Schwarzkopf S, Best N, Lichti G, Kraft E, Krischak G, Reißhauer A. Frühe Rehabilitation bei COVID-19 – Best Practice Empfehlungen für die frühe Rehabilitation von Patient/innen mit COVID-19. Phys Med Rehab Kuror 2020;30(3):129-134

Martini L, Maus U, Bökel A, Geng V, Kalke YB, Liebscher T, Weidner N, Hoffmann F. Utilization of Outpatient Physical and Occupational Therapy in People With Spinal Cord Injury in Germany: Results of the German Spinal Cord Injury Survey. Am.J.Phys.Med.Rehabil. 2020;99(6):532-539

Mehl A, Brauer D, Didwiszus A, Gelin-Kröz B, Pranga D, Zerm R, Gutenbrunner C, Reif M, Kröz M. The Anthroposophic Art Therapy Assessment Paint (AART-ASSESS-P): A peer-report instrument to assess patients' pictorial expression during Anthroposophic Painting Therapy. Explore (NY) 2020;

Mehl A, Reif M, Zerm R, Pranga D, Friemel D, Berger B, Brinkhaus B, Gutenbrunner C, Büssing A, Kröz M. Impact of a Multimodal and Combination Therapy on Self-Regulation and Internal Coherence in German Breast Cancer Survivors With Chronic Cancer-Related Fatigue: A Mixed-Method Comprehensive Cohort Design Study. Integr.Cancer.Ther. 2020;19:

Negrini S, Meyer T, Arienti C, Kiekens C, Pollock A, Selb M, Stucki G, 3rd Cochrane Rehabilitation Methodology Meeting participants. The 3rd Cochrane Rehabilitation Methodology Meeting:"Rehabilitation definition for scientific research purposes". Eur.J.Phys. Rehabil.Med. 2020;56(5):658-660

Nugraha B, Anwar SL, Gutenbrunner C, Korallus C. Polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor genes are associated with anxiety and body mass index in fibromyalgia syndrome patients. BMC Res.Notes 2020;13(1):402

Nugraha B, Gutenbrunner C. Contribution of the scientific field of Physical and Rehabilitation Medicine to improvements in health-related rehabilitation at all levels of the healthcare system. J.Rehabil.Med. 2021;53(2):jrm00155

Nugraha B, Riat A, Ghashang SK, Eljurnazi L, Gutenbrunner C. A Prospective Clinical Trial of Prolonged Fasting in Healthy Young Males and Females-Effect on Fatigue, Sleepiness, Mood and Body Composition. Nutrients 2020;12(8):2281

Nugraha B, Tani K, Gutenbrunner C. Rehabilitation Service Assessment and Workforce Capacity Building in Albania-A Civil Society Approach. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(19):

Nugraha B, Wahyuni LK, Laswati H, Kusumastuti P, Tulaar AB, Gutenbrunner C. COVID-19 pandemic in Indonesia: Situation and challenges of rehabilitation medicine in Indonesia. Acta Med.Indones. 2020;52(3):299-305

Örgel M, Ranker A, Harb A, Krettek C, Aschoff HH. Transkutane osseointegrierte Prothesensysteme (TOPS) nach Majoramputation der unteren Extremität : Eine retrospektive 3-Jahres-Analyse. Orthopade 2021;50(1):4-13

Pacheco Barzallo D, Gross-Hemmi M, Bickenbach J, Juocevicius A, Popa D, Wahyuni LK, InSCI, Strom V. Quality of Life and the Health System: A 22-Country Comparison of the Situation of People With Spinal Cord Injury. Arch. Phys.Med.Rehabil. 2020;101(12):2167-2176

Post MW, Reinhardt JD, Avellanet M, Escorpizo R, Engkasan JP, Schwegler U, InSCI, Leiulfsrud AS. Employment Among People With Spinal Cord Injury in 22 Countries Across the World: Results From the International Spinal Cord Injury Community Survey. Arch.

Phys.Med.Rehabil. 2020;101(12):2157-2166

Ranker A, Husemeyer O, Cabeza-Boeddinghaus N, Mayer-Wagner S, Crispin A, Weigl MB. Microcurrent therapy in the treatment of knee osteoarthritis: could it be more than a placebo effect? A randomized controlled trial. Eur.J.Phys.Rehabil.Med. 2020;56(4):459-468

Ranker A, Lemhöfer C, Lehmann J, Liebl M. Übersicht der Heilmittel-Richtlinie einschließlich des Heilmittelkatalogs – unter besonderer Berücksichtigung der Änderungen (gültig ab 01.01.2021). Phys Med Rehab Kuror 2020;30(6):388-400

Ranker AH, Marquardt J, Ranker A, Schöttker-Königer T. Die Übersetzung und kulturelle Adaptation des Locomotor Capabilities Index-5 (LCI-5) ins Deutsche. physioscience 2020;16(4):149-157

Ranker A, Örgel M, Beck JP, Krettek C, Aschoff HH. Transkutane osseointegrierte Prothesensysteme (TOPS) zur Versorgung Oberschenkelamputierter. Rehabilitation (Stuttg) 2020;59(6):357-365

Reinhardt JD, Middleton J, Bökel A, Kovindha A, Kyriakides A, Hajjioui A, Kouda K, InSCI, Kujawa J. Environmental Barriers Experienced by People With Spinal Cord Injury Across 22 Countries: Results From a Cross-Sectional Survey. Arch.Phys.Med.Rehabil. 2020;101(12):2144-2156

Sire A, Poudel M, Agostini F, Freitas M, Ranker A, Rosselin C, Sobotová K, Frontera W, Gimigliano F. Impact of the COVID-19 pandemic on European residency training programs in Physical and Rehabilitation Medicine: The point of -view of the International Society Of Physical and Rehabilitation Medicine World Youth Forum task force. J Int Soc Phys Rehabil Med 2020;3(4):131-136

Stucki G, Bickenbach J, Kiekens C, Negrini S, Stam HJ, The European Academy of Rehabilitation Medicine. Reflections of the European Academy of Rehabilitation Medicine on the first global estimates of the need for rehabilitation and the implications for physical and rehabilitation medicine. J.Rehabil.Med. 2020;52(12):

Sturm C, Bökel A, Korallus C, Geng V, Kalke YB, Abel R, Kurze I, Gutenbrunner CM. Promoting factors and barriers to participation in working life for people with spinal cord injury. J Occup Med Toxicol 2020;15(1):37

Sturm C, Glaesener JJ, Korallus C, Reißhauer A, Schwarzkopf S, Gutenbrunner C. Hintergrundtext zu Empfehlungen der DGPRM zu Struktur und Ausstattung von Akutkrankenhäusern bezüglich Physikalisch-medizinischer/Rehabilitativer Maßnahmen in Intensivmedizin und Intermediate Care. Phys Med Rehab Kuror 2020;30(4):241-247

Subadi I, Nugraha B, Suwandi A, Sulastri N, Susilo I. Pain reduction after dry and wet cupping therapies: Roles of alpha 2 beta 1 integrin and mu-opioid receptor in animal model. Int Journal of Psychosoc Rehabil 2020;24(2):4030-4035

Zhang L, Jiang L, Cheng K, Fu JH, Jian-Wu S, Wang KJ, Song YJ, Meng XZ, Xu ZX, Chen LH, Guo MM, Zhang LJ, Zhang LL, Shi DZ. A Multicenter Randomized Controlled Pilot Trial Testing the Efficacy and Safety of Pterygopalatine Fossa Puncture Using One Acupuncture Needle for Moderate-to-Severe Persistent Allergic Rhinitis. Evid Based. Complement.Alternat Med. 2020;2020:2975974

Übersichtsarbeiten

Egen C, Ranker A, Höpner K, Sturm C, Gutenbrunner C, Fink M, Banaschak H, Lemke S, Bethge M, Schiller J. Versorgungskonzept zur Schliessung der rehabilitativen Lücke nach Majoramputation der unteren Extremität. Praxisbericht aus einem Innovationsfondsprojekt des Gemeinsamen Bundesausschusses. RP Reha 2020;(3)27-37

Egen C, Schäfer P, Gutenbrunner C, Sturm C. Therapeutische Versorgung in deutschen Universitätskliniken. Eine Analyse der Qualitätsberichte 2018. Das Krankenhaus 2020;112(10):889-896

Buchbeiträge, Monografien

Winkelmann A, Bökel A, Gutenbrunner C. Rehabilitation im internationalen Vergleich. In: Dhein York;von Eiff,Wilfried[Hrsg.]: Erfolgreiches Rehabilitationsmanagement : ein Leitfaden für die Praxis. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer , 2020. S. 305-319

Egen C. Was ist Behinderung? Abwertung und Ausgrenzung von Menschen mit Funktionseinschränkungen vom Mittelalter bis zur Postmoderne. Bielefeld: Transcript , 2020. S. 266 Seiten

Abstracts

2020 wurden 7 Abstracts publiziert.

Promotionen

Beverungen H (Dr. med.): Worldwide assessment of healthcare personnel dealing with lymphoedema.

Egen C (Dr. phil.): Zur Sozio- und Psychogenese von Behinderungsprozessen vom Mittelalter bis zur Postmoderne. Menschen im Spannungsfeld zwischen Normalität und Abweichung.

Fernandes A, Cristina M (Dr. med.): Bedarf und Bedürfnis berufsbezogenener Maßnahmen in der onkologischen Rehabilitation unter Berücksichtigung von sozialmedizinischer Leistungsbeurteilung und Krankheitsstatus.

Sturm J (Dr. med.): Beeinflussung der Muskelaktivität von Unterarm und Schultergürtel durch verschiedene Computer-Eingabegeräte am Arbeitsplatz.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutenbrunner, Christoph Matthias (Prof. Dr.): Aktuelle Rheumatologie, Deutschland, Beirat; Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM), Deutschland, Vizepräsident/in; Die Rehabilitation, Deutschland, Beirat; ISPRM-WHO Liaison-Committee, Schweiz, Working Group International Classification Service Organization in Rehabilitation (ICSO-R); Journal of Rehabilitation Medicine, Schweden, Beirat; MHH-Studienkommission, Deutschland, Mitglied; Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin, Deutschland, Herausgeber; Institut für neurorehabilitative Forschung (InFo), Deutschland, Beirat; Wissenschaftlich-Medizinische Allianz für Rehabilitation (WMAR), Deutschland, Vizepräsident/in; International Spinal Cord Injury Survey, Schweiz, Member of scientific committee; Global Rehabilitation Alliance, Schweiz, Vizepräsident; Schweizer Paraplegiker-Stiftung, Schweiz, Mitglied der Forschungskommission; Deutsche Gesellschaft für interprofessionelle Hilfsmittelversorgung e.V. (DGIHV), Deutschland, Vorstandsmitglied

Schiller, Jörg (Dr.): Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin, Deutschland, Beirat

Sturm, Christian (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie, Deutschland, Arbeitsgruppenmitglied; Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM), Deutschland, Vorstandsmitglied und Arbeitsgruppenleitung; Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin, Deutschland, Beirat

Institut für Sportmedizin

Direktor: Prof. Dr. Uwe Tegtbur

Tel.: 0511-532 9216 • E-Mail: Tegtbur.Uwe@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/sportmedizin

Keywords: Rehabilitation, Prävention, Training, Sport, Forschung

Forschungsprofil

Das Institut für Sportmedizin führt sportmedizinische Diagnostik und Trainingsprogramme in der Prävention und Rehabilitation sowie im Breiten- und Mitarbeitersport durch. Im Vordergrund stehen Forschungsarbeiten zu Effekten von körperlichem Training auf Arbeitsfähigkeit und Mitarbeitergesundheit sowie auf Krankheitsverlauf und Belastbarkeit bei chronisch Kranken. Schwerpunkte sind hier: Trainingseffekte bei Patienten nach Organtransplantation, bei Patienten mit Krebserkrankungen, bei psychiatrischen Patienten und bei Kindern mit chronischen Erkrankungen. Die Studienfragestellungen umfassen muskuläre, regenerative, kardiozirkulatorische und pulmonale Anpassungen. Im Olympiastützpunkt Niedersachsen betreut das Institut für Sportmedizin die niedersächsischen Spitzenathleten aller Sportarten. Der sportphysiologische Schwerpunkt umfasst grundlagenorientierte Forschung im Bereich muskuläre Ermüdung, muskuläre Erregbarkeit, Gewebepufferung, Atmungsregulation sowie Hypoxie.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Implementierung der Infrarot-Thermographie in der Prävention von Sportverletzungen

Training und Wettkampf stellen eine hohe Belastung für den Organismus von Athleten dar. Insbesondere in der Disziplin Sprint, da hier mit maximaler Frequenz und Belastung gearbeitet wird. Eine objektive, einfach einzusetzende und nicht invasive Messmethode zur Früherkennung von potentiellen Verletzungen kann entscheidend dazu beitragen Leistungsbeeinträchtigen, Verletzungen und chronische Fehl- und Überbelastungssyndrome zu vermeiden. Die in diesem Projekt eingesetzte Methode der Infrarot-Thermographie ist diesen Anforderungen gerecht geworden. Im Verlauf des Projektes wurde eine Datenerhebung mittels Infrarot Thermographie während vier Trainingslagern durchgeführt. Dabei wurden 75 DLV-Athleten (33 Frauen und 42 Männer) der Disziplin Sprint untersucht.
Bei 15 zeigten sich Auffälligkeiten mit erhöhtem Risiko für Verletzungen in den Infrarot-Thermographie-Auswertungen.

Die Infrarot-Thermographie gilt als sichere, nicht invasive, kostengünstige Methode, die es erlaubt, die vom Körper abgegebene Energie in Form von Wärmestrahlung zu erfassen. Bei der Erfassung wird der Körper in sogenannte „Region of Interest" (ROI) erfasst, die entsprechend der Sportart ausgewertet werden können.
Im Folgenden werden drei Fallbeispiele näher betrachtet.

Normalfall

Die Aufnahmen (Abb. 1 und 2) zeigen die Infrarot-Thermographiebilder eines männlichen Sprinters, der weder über Schmerzen klagte, noch bekannte Verletzungen hatte.

Überlastungssyndrom

In diesem Beispielfall handelt es sich um eine Sprinterin, die über Beschwerden im linken Hüftbeuger und linken Sprunggelenk klagte. Nach einer Infrarot-Thermographieanalyse

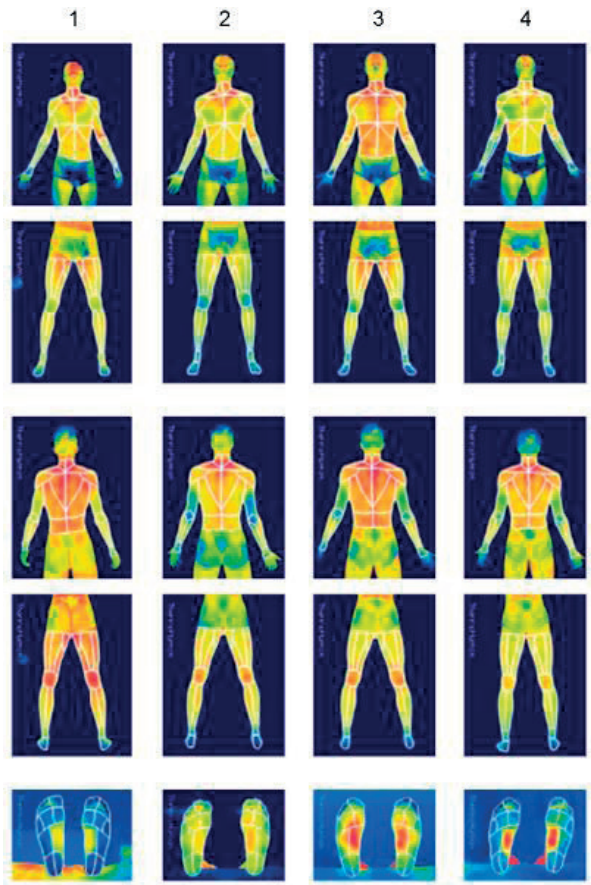


Abb. 1: Verlaufsanalyse jeweils zu Beginn der vier Trainingslager. Dargestellt sind die Originalaufnahmen der Kamera.

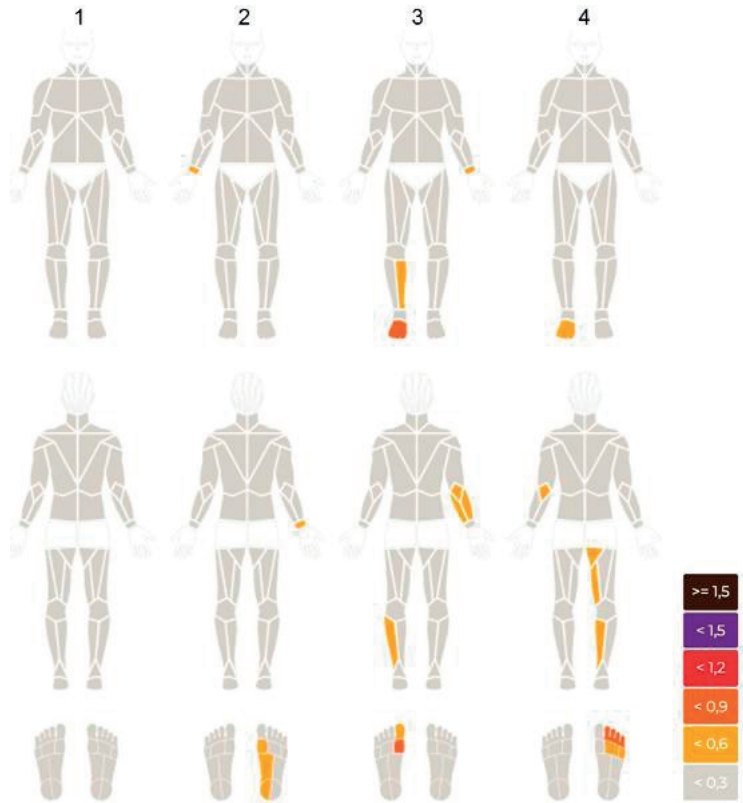


Abb. 2: Auswertung der in Abbildung 1 gezeigten Bilder. Dargestellt sind die Temperaturunterschiede der verschiedenen "Regions of Interest" (ROI) zwischen links und rechts. Angezeigt wird nur die wärmere Seite.

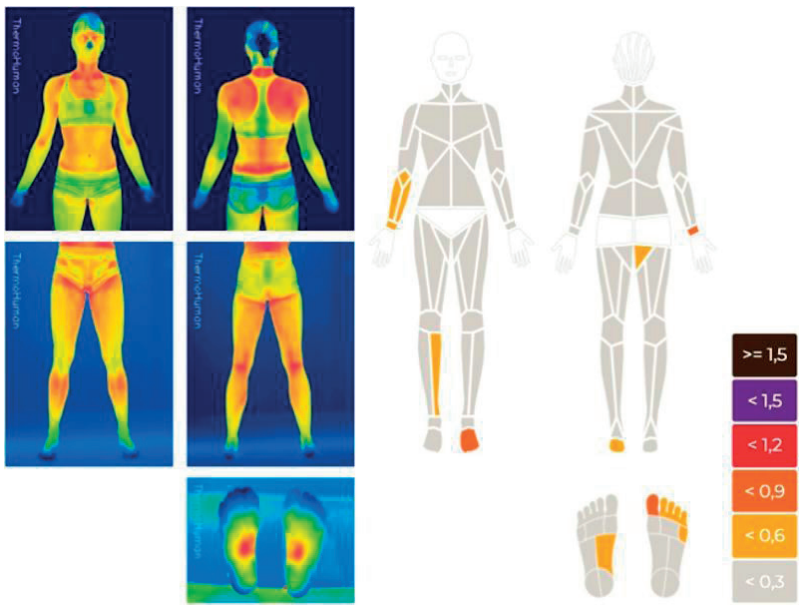


Abb. 3: Links dargestellt die Originalaufnahme und rechts der Avatar mit den daraus resultierenden ROIs.

(Abb. 3), wiesen die Bilder darauf hin, dass der angegebene Schmerz im linken Hüftbeuger vom N. Ischiadikus kommt, da der linke Beuger kälter ist als der rechte. Daraufhin wurde ein MRT veranlasst, welches auf eine bevorstehende Stressfraktur im Mittelfuß hindeutete. Eine daraufhin abgestimmte konservative Therapie mit 6-wöchiger Trainingspause und physiotherapeutischer Behandlung verhinderte einen langfristigen Komplettausfall.



Abb. 4: Evaluationen eines männlichen Sprinters am ersten bis vierten Tag nach Verletzung bei einer sportartuntypischen Bewegung (Kugelstoß).

Verletzung und Follow up

Ein männlicher Sprinter verletzte sich bei einer sportartuntypischen Bewegung (Kugelstoß). Geklagt wurde über Schmerzen im linken M. biceps femoris sowie zusätzliche Schmerzen im linken, unteren Rücken. Die Infrarot-Thermographiebilder zeigen den Verlauf nach der Muskelverletzung (Abb. 4 und 5):

Am Tag nach der Verletzung morgens zeigte sich eine deutliche Dysbalance, die auf eine Verletzung der ischiokruralen Muskulatur hinwies. Daraufhin wurde eine Trainings-

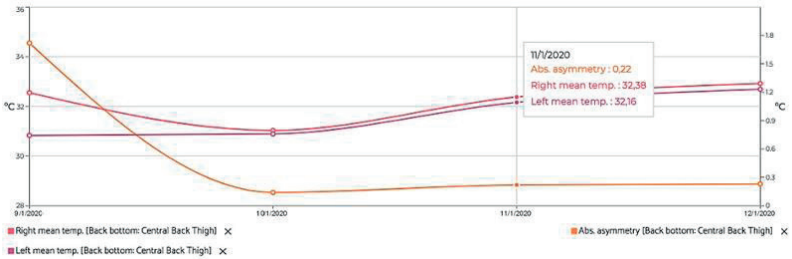


Abb. 5: Temperaturverlauf der beiden ROIs "hinterer linker und rechter Oberschenkel" über die vier Tage der Verletzung wie in Abbildung 4 dargestellt.

pause angeordnet und die physiotherapeutischen Behandlungen angepasst.

Nach 24 Stunden zeigten sich bereits deutliche Verbesserung der vom Sportler angegebenen Schmerzen.

Weitere 24 Stunden später zeigte sich, dass das leichte Training am Vortag keine Verschlechterung der Schmerzen hervorgerufen hatte. Der Temperaturunterschied im rechten Fuß im Vergleich zum Linken wies noch auf eine Mehrbelastung hin, jedoch wurden keine Schmerzen vom Sportler geäußert.

96 Stunden nach der Verletzung zeigten sich keine relevanten Unterschiede und trotz Tempoläufen und Sprints war der Sportler schmerzfrei.

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Cortiss REBIRTH active

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Effekte der BGF-Maßnahme "Rebirth-active" auf das Metabolische Syndrom bei VW-Mitarbeiter/innen - eine Pilotstudie

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Audi BKK

Evaluation des strukturierten Patienteninformationsprogramms für Rheumatoide Arthritis (StruPi-RA)

» Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Förderung von Sport und körperlichen Training für Kinder mit Krebserkrankungen

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Gesund und Fit an der MHH studieren

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Studienqualitätsmittel der MHH

HITS - Herzinsuffizienz - Individuelles Training, Telemonitoring und Selfmanagement

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: DLR-Projektträger

LIBRE: Lebensstilintervention bei gesunden und erkrankten BRCA 1/2 Mutationsträgerinnen und Frauen mit einem hohen Risiko für Brust- und Eierstockkrebs

» Projektleitung: Kerling, Arno (PD Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Mobiles System zum Echtzeitmonitoring der Muskelfunktion mit Hilfe der Elektromyografie (MoMuMy), Entwicklung von Verfahren zum Echtzeit-Monitoring, Analyse und Prognose der Muskelermüdung mithilfe der mobilen EMG-Technik

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: AiF Projekt GMBH

Monozentrische prospektive offene einarmige Phase IV Studie der Effekte von Weißdorn Spezialextrakt WS(r) 1442 auf arterielle mikrovaskuläre Struktur und makrovaskuläre Funktion, Ausdauerleistung und Erektionsfähigkeit bei Männern mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II und erektiler Dysfunktion

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG

Persönlich - aktiv - antidepressiv: Individualisiertes Training mit Eins-zu-eins-Betreuung zum (Wieder-)Einstieg in den Freizeitsport für Menschen mit einer depressiven Erkrankung

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Robert-Enke Stiftung

Prospektive Studie zu Unfällen und Beinaheunfällen von Pedelecs und Fahrrädern

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur

Rebirth Active

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

REBIRTH active School 2 - Auswirkungen eines schuleigenen Bewegungsprogramms auf die nachhaltige Förderung der Gesundheit von Schülerinnen und Schülern

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Audi BKK

SenseWear-Systeme

» Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Originalpublikationen

Bünemann M, Bauer-Hohmann M, Klewitz F, Kyaw Tha Tun EM, Tegtbur U, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Beliefs about immunosuppressant medication and correlates in a German kidney transplant population. J.Psychosom.Res. 2020;132:109989

de Boer S, Klewitz F, Bauer-Hohmann M, Schiffer L, Tegtbur U, Pape L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Knowledge About Immunosuppressant Medication and Its Correlates in a German Kidney Transplant Population - Results of a KTx360 degrees Substudy. Patient Prefer Adherence 2020;14:1699-1708

Frett T, Green DA, Arz M, Noppe A, Petrat G, Kramer A, Kuemmel J, Tegtbur U, Jordan J. Motion sickness symptoms during jumping exercise on a short-arm centrifuge. PLoS One 2020;15(6):e0234361

Frett T, Green DA, Mulder E, Noppe A, Arz M, Pustowalow W, Petrat G, Tegtbur U, Jordan J. Tolerability of daily intermittent or continuous short-arm centrifugation during 60-day 6o head down bed rest (AGBRESA study). PLoS One 2020;15(9):e0239228

Hanke AA, Bartlau J, Flöricke F, Przemeck M, Horstmann H, Weber-Spickschen TS, Sieg L, Schumacher C. Coagulation monitoring and transfusion in major non-emergency orthopaedic surgery - An observational study. J.Orthop. 2020;22:22-28

Hanke AA, Sundermeier T, Boeck HT, Schieffer E, Boyen J, Braun AC, Rolff S, Stein L, Kück M, Schiffer M, Pape L, de Zwaan M, Haufe S,

Kerling A, Tegtbur U, Nohre M. Influence of Officially Ordered Restrictions During the First Wave of COVID-19 Pandemic on Physical Activity and Quality of Life in Patients after Kidney Transplantation in a Telemedicine Based Aftercare Program-A KTx360 degrees Sub Study. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(23):9144

Hanke AA, Wiechmann K, Suckow P, Rolff S. Effektivität des"blood flow restriction training" im Leistungssport. Unfallchirurg 2020;123(3):176-179

Haufe S, Kahl KG, Kerling A, Protte G, Bayerle P, Stenner HT, Rolff S, Sundermeier T, Eigendorf J, Kück M, Hanke AA, Keller-Varady K, Ensslen R, Nachbar L, Lauenstein D, Böthig D, Terkamp C, Stiesch M, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Tegtbur U. Employers With Metabolic Syndrome and Increased Depression/Anxiety Severity Profit Most From Structured Exercise Intervention for Work Ability and Quality of Life. Front.Psychiatry. 2020;11:562

Heinemann NC, Tischer-Zimmermann S, Wittke TC, Eigendorf J, Kerling A, Framke T, Melk A, Heuft HG, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. High-intensity interval training in allogeneic adoptive T-cell immunotherapy - a big HIT?. J.Transl.Med. 2020;18(1):148

Hein M, Chobanyan-Jürgens K, Tegtbur U, Engeli S, Jordan J, Haufe S. Effect of normobaric hypoxic exercise on blood pressure in old individuals. Eur.J.Appl.Physiol. 2021;31(6):789-797

Horstmann H, Medico P, Lasch F, Krutsch W, Weber-Spickschen TS. Simplified Measurement of Maximum Strength After Knee Surgery: Application-Based Knee-Training Device Compared to Isokinetic Testing. Open Access J.Sports Med. 2020;11:43-49

Maurus I, Hasan A, Schmitt A, Roeh A, Keeser D, Malchow B, Schneider-Axmann T, Hellmich M, Schmied S, Lembeck M, Keller-Varady K, Papazova I, Hirjak D, Topor CE, Walter H, Mohnke S, Vogel BO, Wölwer W, Schneider F, Henkel K, Meyer-Lindenberg A, Falkai P. Aerobic endurance training to improve cognition and enhance recovery in schizophrenia: design and methodology of a multicenter randomized controlled trial. Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci. 2020;

Maurus I, Mantel C, Keller-Varady K, Schmitt A, Lembeck M, Röh A, Papazova I, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A, Malchow B. Resistance training in patients with schizophrenia: Concept and proof of principle trial. J.Psychiatr.Res. 2020;120:72-82

Mazhari AL, de Zwaan M, Tegtbur U, Pape L, Schiffer M. Die Versorgung von Patienten nach Nierentransplantation außerhalb der Regelversorgung: Herausforderungen und Chancen für die Nachsorge von Patienten im Projekt NTx360°. Nieren Hochdruck 2020;49(9):381-389

Memaran N, Schwalba M, Borchert-Mörlins B, von der Born J, Markefke S, Bauer E, von Wick A, Epping J, von Maltzahn N, Heyn-Schmidt I, Grams L, Homeyer D, Kerling A, Stiesch M, Tegtbur U, Haverich A, Melk A. Gesundheit und Fitness von deutschen Schulkindern. Monatsschr Kinderh 2020;168(7):597-607

Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M. Obesity After Kidney Transplantation-Results of a KTx360 degrees Substudy. Front.Psychiatry. 2020;11:399

Potthast AB, Nebl J, Wasserfurth P, Haufe S, Eigendorf J, Hahn A, Das A. Impact of Nutrition on Short-Term Exercise-Induced Sirtuin Regulation: Vegans Differ from Omnivores and Lacto-Ovo Vegetarians. Nutrients 2020;12(4):1004

Rezvani F, Heider D, Härter M, König HH, Bienert F, Brinkmann J, Herbarth L, Kramer E, Steinisch P, Freudenstein F, Terhalle R, Grosse Y, Bock S, Posselt J, Beutel C, Reif F, Kirchhoff F, Neuschwander C, Löffler F, Brunner L, Dickmeis P, Heidenthal T, Schmitz L, Chase DP, Seelenmeyer C, Alscher MD, Tegtbur U, Dirmaier J. Telephone health coaching with exercise monitoring using wearable activity trackers (TeGeCoach) for improving walking impairment in peripheral artery disease: study protocol for a randomised controlled trial and economic evaluation. BMJ Open 2020;10(6):e032146

Rolff S, Korallus C, Hanke AA. Rehabilitation mithilfe des"blood flow restriction training". Unfallchirurg 2020;123(3):180-186

Schwarze M, Fieguth V, Schuch F, Sandner P, Edelmann E, Händel A, Kettler M, Hanke A, Kück M, Stein L, Stille C, Fellner M, De Angelis V, Touissant S, Specker C. Krankheitsbezogener Wissenserwerb durch strukturierte Patienteninformation bei Rheumatoider Arthritis (StruPI-RA) : Erste Ergebnisse der StruPI-RA-Studie in Deutschland. Z.Rheumatol. 2020;

Stenner HT, Boyen J, Hein M, Prot-
te G, Kück M, Finkel A, Hanke AA, Tegt-
bur U. Everyday Pedelec Use and Its Ef-
fect on Meeting Physical Activity Guidelines.
Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(13):

Stenner HT, Eigendorf J, Kerling A, Kueck M,
Hanke AA, Boyen J, Nelius AK, Melk A, Bo-
ethig D, Bara C, Hilfiker A, Berliner D, Bauer-
sachs J, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Stiesch
M, Schippert C, Haverich A, Tegtbur U, Hau-
fe S. Effects of six month personalized endurance
training on work ability in middle-aged sedenta-
ry women: a secondary analysis of a randomized
controlled trial. J.Occup.Med.Toxicol. 2020;15:8

Übersichtsarbeiten

Tegtbur U, Haufe S, Busse MW. Anwendung
und Effekte des"blood flow restriction trai-
ning". Unfallchirurg 2020;123(3):170-175

Buchbeiträge, Monografien

Pape L, Mazhari AL, Nolting HD, Wolff JK,
Gertges R, Hartleib-Otto M, de Zwaan M,
Tegtbur U, Lonnemann G, Kliem V, Feld-
haus F, Hellrung N, Schiffer M. NTx360°
- ein klinik- und sektorenübergreifendes ko-
ordiniertes, multimodales, telemedizinbasier-
tes Nachsorgemodell nach Nierentransplanta-
tion. In: Pfannstiel Mario A.;Jaeckel,Roger;Da-
Cruz,Patrick[Hrsg.]: Market Access im Gesund-
heitswesen : Hürden und Zugangswege zur
Gesundheitsversorgung. Wiesbaden, Heidel-
berg: Springer Gabler , 2020. S. 269-286

Abstracts

2020 wurde 1 Abstract publiziert.

Habilitationen

Kerling, Arno PM (PD Dr. med.): Trainingsthe-
rapie bei stationären Patientinnen und Patien-
ten mit einer Major Depression - Auswirkun-
gen auf körperliche Leistungsfähigkeit, phy-
siologische und psychologische Parameter.

Promotionen

Fahlbusch H (Dr. med.): Steuerung des Gluko-
setransports bei hochintensiver, intermittieren-
der Arbeit mit einer kleinen Muskelgruppe.

Sieg LD (Dr. med.): Einfluss mikroporö-
ser Polysaccharid-Hämostyptika auf die vis-
koelastischen Eigenschaften der Blut-
gerinnung im Modell der Dilution.

Wissenschaftspreis

Boeck, Hedwig Theda (Dr.): Posterpreis

Institut für Allgemein- und Palliativmedizin

Direktor: Prof. Dr. Nils Schneider
Tel.: 0511-532 6530 • E-Mail: Schneider.Nils@mh-hannover.de

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

ABPATITE - Verbesserung der Versorgung von Patienten mit unheilbaren, fortgeschrittenen Erkrankungen und ihren Angehörigen: Analyse des Bestandes und des Bedarfs für palliativmedizinische Tageskliniken und Tageshospize sowie Empfehlungen zur Versorgungsplanung.
» Projektleitung: Stiel, Stephanie (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

AgeWell.de - Datenmanagement, Qualitätssicherung und Biometrie.
» Projektleitung: Wiese, Birgitt; Förderung: Universität Leipzig

Allgemeine ambulante Palliativversorgung in der hausärztlichen Praxis (ALLPRAX) – FKZ 01GY1610
» Projektleitung: Stiel, Stephanie (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

COFRAIL - Familienkonferenzen bei Frailty: Erhöhung der Patientensicherheit durch gemeinsame Priorisierung - FKZ 01VSF17053
» Projektleitung: Wiese, Birgitt; Förderung: Universitätsklinikum Düsseldorf

Dy@Eol - Interaktion am Lebensende in Dyaden von Eltern und erwachsenen Kindern - FKZ 01GY1711
» Projektleitung: Herbst, Franziska Annemarie (Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Implementierung von Hospizkultur und Palliativkompetenz in Altenpflegeeinrichtungen der Diakonie Niedersachsen
» Projektleitung: Müller-Mundt, Gabriele (Dr.); Förderung: Diakonisches Werk evangelischer Kirchen in Niedersachsen e. V.

Innovative Lehr- und Lernkonzepte: Innovation Plus (2020/21) - "Fit im Studium" ein longitudinales und interdisziplinäres Curriculum zum Thema Studierendengesundheit
» Projektleitung: Afshar, Kambiz (Dr.)

Einrichtung eines Kompetenzzentrums Weiterbildung in der Allgemeinmedizin für Niedersachsen
» Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Prof. Dr.), Kitte, Isabel; Förderung: Universitätsmedizin Göttingen

KOPAL - Entwicklung und Evaluation eines Konzeptes zur berufsübergreifenden Zusammenarbeit bei Patienten mit palliativen Versorgungsbedarf - FKZ 01VSF18024

» Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Nationale Strategie für Palliativversorgung in Pandemiezeiten

» Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr.); Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

NEPHRO-DIGITAL: Das nephrologische eHealth-System der Region Hannover zur Digitalisierung der Versorgung. Etablierung von Entscheidungsunterstützungssystemen und Analyse der Versorgungsrealität.

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Novelle- Sektorenübergreifendes & integriertes Notfall- und Verfügungsmanagement für die letzte Lebensphase in stationärer Langzeitpflege - FKZ 01NVF18007

» Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

OPAL - Optimale Versorgung am Lebensende - FKZ 01VSF17028

» Projektleitung: Afshar, Kambiz (Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Palliativmedizinische Ambulanz an der MHH

» Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Polypharmacy reduction in patients treated for chronic diseases - a patient centered approach utilizing the interface between secondary and primary care

» Projektleitung: Wiese, Birgitt; Förderung: Universitätsmedizin Rostock

Originalpublikationen

Afshar K, Matthias K, Paulmann V, Engel B, Stiel S, Schneider N. Ärztliche Ausbildung im Fach Palliativmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover – Weiterentwicklung der interdisziplinären und sektorenübergreifenden Lehre im Querschnittsbereich Q13 (WEISE-Q13). Schmerz 2020;34(2):140-147

Afshar K, Herbst FA, Tetzlaff F, Stiel S, Schneider N, Müller-Mundt G. Hausärztliche Begleitung in der letzten Lebensphase (HA-BeL): Systematische Entwicklung und Anpassung der deutschsprachigen Version des General Practice End of Life Care Index. Z.Evid Fortbild.Qual.Gesundhwes 2020;153-154:84-96

Afshar K, Wiese B, Schneider N, Müller-Mundt G. Systematic identification of critically ill and dying patients in primary care using the German version of the Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICT-DE). Ger.Med.Sci. 2020;18:Doc02

Biesewig-Siebenmorgen J, Diederichs-Egidi H, Egidi G, Engel B, Heim S, Schmiemann G. Wir wollen die Weiterbildung verbessern – aber was wollen eigentlich die ÄiW?. ZFA 2020;96(6):246-250

Buczak-Stec E, Hajek A, van den Bussche H, Eisele M, Wiese B, Mamone S, Weyerer S, Werle J, Fuchs A, Pentzek M, Röhr S, Welzel F, Weeg D, Mösch E, Heser K, Wagner M, Riedel-Heller SG, Maier W, Scherer M, König HH. Frequent attendance in primary care in the oldest old: evidence from the AgeCoDe-AgeQualiDe study. Aging Clin.Exp.Res. 2020;32(12):2629-2638

Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang MS, Greite R, Hartung D, Derlin T, Fegbeutel C, Tudorache I, Jüttner B, Wiese B, Lichtinghagen R, Haller H, Haverich A, Wacker F, Warnecke G, Gueler F. Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(49):e22445

Dettmer S, Schneidewind S, Fischer V, Derlin K, Schneider N, Wacker F, Afshar K. Training zur strukturierten Befundung von Radiographien des Thorax mit OSCE-Prüfung : Ergebnisse einer Machbarkeitsstudie und Follow-up-Befragung. Radiologe 2020;60(9):839-849

Engel B, Bleidorn J, Scheider N, Afshar K. Implementierung von Exkursionen in die studentische Lehre im Fach Allgemeinmedizin. ZFA 2020;96(4):176-182

Freihoff S, Tetzlaff F, Schneider N, Stiel S, Müller-Mundt G. „Das ist auch unser Ziel, dass wir diese Patienten in ruhigem Fahrwasser behandeln" – Palliativversorgung älterer Menschen mit lebensbegrenzenden Erkrankungen in der hausärztlichen Praxis: Eine qualitative Studie. Z Palliativmed 2020;21(5):260-266

Gawinski L, Stiel S, Schneider N, Zimmermann T, Herbst FA. Methodological Reflections on the Recruitment of Adult Child-Parent Dyads for End-of-Life Research in Germany: Experiences From the Dy@EoL Study. J.Pain Symptom Manage. 2020;

Gerlach N, Michiels-Corsten M, Viniol A, Schleef T, Junius-Walker U, Krause O, Donner-Banzhoff N. Professional roles of general practitioners, community pharmacists and specialist providers in collaborative medication deprescribing - a qualitative study. BMC Fam.Pract. 2020;21(1):183

Greten S, Müller-Funogea JI, Wegner F, Höglinger GU, Simon N, Junius-Walker U, Gerbel S, Krause O, Klietz M. Drug safety profiles in geriatric patients with Parkinson's disease using the FORTA (Fit fOR The Aged) classification: results from a mono-centric retrospective analysis. J.Neural Transm.(Vienna) 2020;

Hajek A, Brettschneider C, Lühmann D, van den Bussche H, Oey A, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Fuchs A, Pentzek M, Gühne U, Riedel-Heller SG, Weeg D, Bickel H, Heser K, Wagner M, Maier W, Scherer M, Röhr S, König HH. Führt eine Zunahme depressiver Symptome zu einer Zunahme funktioneller Einschränkungen oder vice versa? Ergebnisse der AgeCoDe/AgeQualiDe-Studie. Psychiatr.Prax. 2020;47(3):148-153

Hajek A, Brettschneider C, Lühmann D, van den Bussche H, Wiese B, Mamone S, Weyerer S, Werle J, Leve V, Fuchs A, Röhr S, Stein J, Bickel H, Mösch E, Heser K, Wagner M, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG, Pentzek M, König HH. Driving status and health-related quality of life among the oldest old: a population-based examination using data from the AgeCoDe-AgeQualiDe prospective cohort study. Aging Clin.Exp.Res. 2020;

Hajek A, Brettschneider C, Mallon T, Lühmann D, Oey A, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Fuchs A, Pentzek M, Röhr S, Luppa M, Mösch E, Weeg D, Heser K, Wagner M, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG, König HH. Depressive Symptoms and Frailty Among the Oldest Old: Evidence From the Multicenter Prospective AgeCoDe-AgeQualiDe Study. J.Am.Med.Dir.Assoc. 2020;

Hajek A, Brettschneider C, Röhr S, Gühne U, van der Leeden C, Lühmann D, Mamone S, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Fuchs A, Pentzek M, Weeg D, Mösch E, Heser K, Wagner M, Maier W, Riedel-Heller SG, Scherer M, König HH. Which Factors Contribute to Frailty among the Oldest Old? Results of the Multicentre Prospective AgeCoDe and AgeQualiDe Study. Gerontology 2020;66(5):460-466

Hajek A, Brettschneider C, van der Leeden C, Lühmann D, Oey A, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Fuchs A, Pentzek M, Röhr S, Löbner M, Mösch E, Bickel H, Heser K, Wagner M, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG, König HH. Prevalence and factors associated with obesity among the oldest old. Arch.Gerontol.Geriatr. 2020;89:

Heckel M, Vogt AR, Stiel S, Radon J, Kurkowski S, Goebel S, Christoph O, Weber M. The quality of care of the dying in hospital-next-of-kin perspectives. Support.Care Cancer 2020;28(9):4527-4537

Heck J, Ranker A, Wranke A, Kano L, Macke C, Rademacher J, Stichtenoth DO, Krause O. Die interdisziplinäre alterstraumatologische Visite : Empfehlungen für den Klinikalltag. Unfallchirurg 2021;124(2):138-145

Herbst FA, Stiel S, Wiese B, Rothmund A, Yilmaz M, Schneider N. Wo versterben die Menschen in der Region Hannover? Eine Analyse von Todesbescheinigungen. ZFA 2020;96(11):457-462

Heser K, Kleineidam L, Pabst A, Wiese B, Roehr S, Löbner M, Hajek A, van der Leeden C, Angermeyer MC, Scherer M, König HH, Maier W, Riedel-Heller SG, Wagner M. Sex-Specific Associations Between Depressive Symptoms and Risk for Subsequent Dementia. J.Alzheimers Dis. 2020;74(1):151-161

Hussenoeder FS, Conrad I, Roehr S, Fuchs A, Pentzek M, Bickel H, Moesch E, Weyerer S, Werle J, Wiese B, Mamone S, Brettschneider C, Heser K, Kleineidam L, Kaduszkiewicz H, Eisele M, Maier W, Wagner M, Scherer M, König HH, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment and quality of life in the oldest old: a closer look. Qual.Life Res. 2020;29(6):1675-1683

Jessen F, Kleineidam L, Wolfsgruber S, Bickel H, Brettschneider C, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, König HH, Mallon T, Mamone S, Pabst A, Pentzek M, Roehr S, Weeg D, Jochen W, Weyerer S, Wiese B, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller S, Wagner M. Prediction of dementia of Alzheimer type by different types of subjective cognitive decline. Alzheimers Dement. 2020;16(12):1745-1749

Kirsch C, Doyle IM, Krause O, Junius-Walker U, Wiese B, Thürmann P, Sparenberg LC, Wollny A, Fuchs A, Wilm S, Joos S, Stolz R, Haumann H. "Lessons learned" - Herausforderungen im Rekrutierungsprozess in der cluster-randomisierten Pflegeheimstudie"HIOPP-3 iTBX". Z.Evid Fortbild.Qual.Gesundhwes 2020;30(10):1548-1553

Klietz M, Berndt JM, Wegner F, Schneider N, Höglinger GU, Eggers C, Stiel S. Consensus-Based Recommendations for Advance Directives of People with Parkinson's Disease in Regard to Typical Complications by German Movement Disorder Specialists. J.Clin.Med. 2020;9(2):E449 [pii]

König HH, Brettschneider C, Lühmann D, Kaduszkiewicz H, Oey A, Wiese B, Werle J, Weyerer S, Fuchs A, Pentzek M, Conrad I, Röhr S, Weeg D, Bickel H, Heser K, Wagner M, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG, Hajek A. EQ-5D-3L health status and health state utilities of the oldest-old (85 +) in Germany: results from the AgeCoDe-AgeQualiDe study. Qual.Life Res. 2020;29(12):3223-3232

Kurkowski S, Radon J, Vogt AR, Weber M, Stiel S, Ostgathe C, Heckel M. Hospital end-of-life care: families' free-text notes. BMJ Support.Palliat.Care. 2020;

Ludwig A, Doyle IM, Löffler A, Breckenkamp J, Spallek J, Razum O, Miani C. The impact of psychosocial factors on breastfeeding duration in the BaBi-Study. Analysis of a birth cohort study in Germany. Midwifery 2020;86:102688

Ludwig A, Miani C, Breckenkamp J, Sauzet O, Borde T, Doyle IM, Brenne S, Höller-Holtrichter C, David M, Spallek J, Razum O. Are Social Status and Migration Background Associated with Utilization of Non-medical Antenatal Care? Analyses from Two German Studies. Matern.Child Health J. 2020;24(7):943-952

Marchesi A, Silva JA, Wiese B, Nader-Macias MEF. Survival of Beneficial Vaginal Lactobacilli (BVL) to Different Gastrointestinal Tract Conditions. Curr.Pharm.Des. 2020;26(29):3608-3618

Mortsiefer A, Wilm S, Santos S, Löscher S, Wollny A, Drewelow E, Ritzke M, Thürmann P, Mann NK, Meyer G, Abraham J, Icks A, Montalbo J, Wiese B, Altiner A, COFRAIL study group. Family conferences and shared prioritisation to improve patient safety in the frail elderly (COFRAIL): study protocol of a cluster randomised intervention trial in primary care. Trials 2020;21(1):285

Razaeian S, Wiese B, Zhang D, Harb A, Krettek C, Hawi N. Nonsensus in the treatment of proximal humerus fractures: uncontrolled, blinded, comparative behavioural analysis between Homo chirurgicus accidentus and Macaca sylvanus. BMJ 2020;371:m4429

Razaeian S, Wiese B, Zhang D, Krettek C, Meller R, Hawi N. Correlation between Oxford Elbow Score and Single Assessment Numeric Evaluation: Is one simple question enough?. J.Shoulder Elbow Surg. 2020;29(6):1223-1229

Rodriguez FS, Roehr S, Pabst A, Kleineidam L, Fuchs A, Wiese B, Lühmann D, Brettschneider C, Wolfsgruber S, Pentzek M, van den Bussche H, König HH, Weyerer S, Werle J, Bickel H, Weeg D, Maier W, Scherer M, Wagner M, Riedel-Heller SG. Effects of APOE e4-allele and mental work demands on cognitive decline in old age: Results from the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). Int.J.Geriatr.Psychiatry 2021;36(1):152-162

Röhr S, Löbner M, Gühne U, Heser K, Kleineidam L, Pentzek M, Fuchs A, Eisele M, Kaduszkiewicz H, König HH, Brettschneider C, Wiese B, Mamone S, Weyerer S, Werle J, Bickel H, Weeg D, Maier W, Scherer M, Wagner M, Riedel-Heller SG. Changes in Social Network Size Are Associated With Cognitive Changes in the Oldest-Old. Front.Psychiatry. 2020;11:330

Roller-Wirnsberger R, Lindner S, Liew A, O'Caoimh R, Koula ML, Moody D, Espinosa JM, van Durme T, Dimitrov P, Benjak T, Nicolaidou E, Hammar T, Vanhecke E, Junius-Walker U, Csizmadia P, Galluzzo L, Macijauskiene J, Salem M, Rietman L, Ranhoff AH, Targowski T, de Arriaga MT, Bozdog E, Gabrovec B, Hendry A, Martin FC, Rodriguez-Manas L. European Collaborative and Interprofessional Capability Framework for Prevention and Management of Frailty-a consensus process supported by the Joint Action for Frailty Prevention (ADVANTAGE) and the European Geriatric Medicine Society (EuGMS). Aging Clin.Exp.Res. 2020;32(4):561-570

Safieddine B, Sperlich S, Beller J, Lange K, Epping J, Tetzlaff J, Tetzlaff F, Geyer S. Socioeconomic inequalities in type 2 diabetes in employed individuals, nonworking spouses and pensioners. SSM - Population Health 2020;11:100596

Schnakenberg R, Silies K, Berg A, Kirchner A, Langner H, Chuvayaran Y, Köberlein-Neu J, Haastert B, Wiese B, Meyer G, Köpke S, Hoffmann F. Study on advance care planning in care dependent community-dwelling older persons in Germany (STADPLAN): protocol of a cluster-randomised controlled trial. BMC Geriatr. 2020;20(1):142

Schrader S, van Baal K, Schleef T, Schneider N, Afshar K, Müller-Mundt G. „…das klassische Problem ist zu sagen, man ist ja jetzt palliativ" – Versorgung am Lebensende an den Schnittstellen zur hausärztlichen Versorgung in ländlich geprägten Regionen – eine qualitative multiperspektivische Studie. Z Palliativmed 2020;21(6):309-315

Schulte P, Ritter SM, Schneider N, Stiel S. Wie zufrieden sind Landärzte? Eine quantitative Analyse in zwei Landkreisen in Niedersachsen. ZFA 2020;96(6):270-275

Silva JA, Marchesi A, Wiese B, Nader-Macias MEF. Screening of autochthonous vaginal beneficial lactobacilli strains by their growth at high temperatures for technological applications. Antonie Van Leeuwenhoek 2020;113(10):1393-1409

Stähl A, Stiel S, Paal P, Lorenzl S, Elsner F. Postgraduate palliative care education and curricular issues in Central Asia, Eastern and South-Eastern Europe: Results from a quantitative study. Palliative Medicine in Practice 2020;14(2):81-88

Stiel S, Ewertowski H, Krause O, Schneider N. What do positive and negative experiences of patients, relatives, general practitioners, medical assistants, and nurses tell us about barriers and supporting factors in outpatient palliative care? A critical incident interview study. GMS Ger Med Sci 2020;18:Doc 08

Tetzlaff F, Epping J, Golpon H, Tetzlaff J. Compression, expansion, or maybe both? Growing inequalities in lung cancer in Germany. PLoS One 2020;15(11):e0242433

Tetzlaff F, Epping J, Sperlich S, Tetzlaff J. Widening income inequalities in life expectancy? Analysing time trends based on German health insurance data. J.Epidemiol. Community Health 2020;74(7):592-597

Tetzlaff J, Geyer S, Tetzlaff F, Epping J. Income inequalities in stroke incidence and mortality: Trends in stroke-free and stroke-affected life years based on German health insurance data. PLoS One 2020;15(1):e0227541

van Baal K, Allofs J, Ehrenbrusthoff K, Grüneberg C, Hering T, Kopkow C, Thiel C. Effects of a movement control and tactile acuity training in patients with nonspecific chronic low back pain and control impairment - a randomised controlled pilot study. BMC Musculoskelet.Disord. 2020;21(1):794

van Baal K, Schrader S, Wiese B, Geyer S, Stiel S, Schneider N, Müller-Mundt G, Afshar K. GPs' perspective on End-of-Life Care – an evaluation based on the German version of the General Practice End of Life Care Index. Ger.Med.Sci. 2020;18:Doc10

van Baal K, Schrader S, Schneider N, Wiese B, Stahmeyer JT, Eberhard S, Geyer S, Stiel S, Afshar K. Quality indicators for the evaluation of end-of-life care in Germany - a retrospective cross-sectional analysis of statutory health insurance data. BMC Palliat.Care. 2020;19(1):187

Verdonk P, Gawinski L, Herbst FA, Ewertowski H, van Baal K, Schrader S, Zimansky M, Afshar K, Schneider N, Stiel S. Reflexionen und Analysen zu Geschlecht, Gender und Diversität in der Palliativmedizinischen Forschung – Wie können wir Intersektionalität in unserer wissenschaftlichen Praxis umsetzen?. Z Palliativmed 2020;21(3):129-135

Vogt A, Stiel S, Heckel M, Goebel S, Mai SS, Seifert A, Gerlach C, Ostgathe C, Weber M. Assessment of the quality of end-of-life care: translation and validation of the German version of the"Care of the Dying Evaluation" (CODEGER) - a questionnaire for bereaved relatives.

Health.Qual.Life.Outcomes 2020;18(1):311

von Lengerke T, Afshar K, Just I, Lange K. Classroom teaching with simulated patients during COVID-19: the communication skills course in the second year of the model medical curriculum HannibaL. GMS J.Med.Educ. 2020;37(7):Doc81

von Lengerke T, Afshar K, Just I, Lange K. Präsenzlehre mit Simulationspersonen in Zeiten von COVID-19: Das Gesprächsführungspraktikum im 2. Studienjahr des Modellstudiengangs Hannibal. GMS J.Med.Educ. 2020;37(7):Doc81

Werner M, Krause O, Macke C, Herold L, Ranker A, Krettek C, Liodakis E. Orthogeriatric co-management for proximal femoral fractures. Can two additions make a big difference?. BMC Musculoskelet.Disord. 2020;21(1):371

Zimansky M, Gerdes A, Schneider N, Stiel S. Maßnahmen zur Verbesserung der allgemeinen ambulanten Palliativversorgung aus Sicht hausärztlicher Praxisteams. Z Palliativmed 2020;22(1):41-46

Übersichtsarbeiten

Michiels-Corsten M, Gerlach N, Schleef T, Junius-Walker U, Donner-Banzhoff N, Viniol A. Generic instruments for drug discontinuation in primary care: A systematic review. Br.J.Clin.Pharmacol. 2020;86(7):1251-1266

Herausgeberschaften

Herbst FA, Gawinski L, Stiel S, Schneider N[Hrsg.]: Zum Umgang mit Belastungen am Lebensende - Empfehlungen für psychosoziale Unterstützungsmaßnahmen für Eltern und erwachsene Kinder. : MHH, Institut für Allgemeinmedizin, Projektgruppe Dy@EoL , 2020. 16 Seiten

Promotionen

Martens F (Dr. med.): Strukturierte Identifikation von Patient_innen, die von einer Palliativversorgung profitieren können eine Erprobung des Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICT) im Krankenhaus.

Institut für Humangenetik

Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Tel.: 0511-532 4522 • E-Mail: Schlegelberger.Brigitte@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/humangenetik

Keywords: Genetik, Erbliche Krebserkrankungen, Genomische Integrität, Seltene Erkrankungen

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt des Instituts für Humangenetik ist die Erforschung genetisch bedingter (Krebs-)Erkrankungen. Wir wollen verstehen, welche Rolle Genvarianten und Chromosomenveränderungen spielen und haben das Ziel, neue genetische Veränderungen bei ungeklärter Ursache der Erkrankung zu identifizieren. Im Rahmen des in 2016 neu gebildeten Europäischen Referenznetzwerks (ERN) PaedCan, das sich die Vereinheitlichung der Versorgung von Krebserkrankungen im Kindesalter zum Ziel gesetzt hat, übernehmen wir die Leitung des Subnetzwerks zu familiären Leukämien. Wir sind außerdem integriert in die Deutschen Krebshilfe- Konsortien „familiärer Darmkrebs", „familiärer Brust- und Eierstockkrebs" und „Gliomnetzwerk". Ausgangspunkt und Motivation zahlreicher wissenschaftlicher Projekte sind oft (tumor-)genetische Beratungen und Untersuchungen bei der interdisziplinären Betreuung einer stetig wachsenden Zahl von Familien mit Verdacht auf genetische (Krebs-)Erkrankungen.

Im Bereich der funktionellen Genetik werden die Konsequenzen von genetischen Veränderungen nicht nur in der Tumorentwicklung, sondern auch bei z.B. Insuffizienz des Knochenmarks untersucht. Neben den klassisch genetischen Ansätzen werden auch epigenetische Fragestellungen verfolgt. Hierbei analysieren wir Modifikationen des Epigenoms, der „Verpackung" der DNA, und deren Bedeutung bei der Krebsentstehung und Progression. Das Institut fungiert als (zyto-)genetisches Referenzzentrum für (inter-)nationale multizentrische Therapiestudien zu hämatologischen Neoplasien, d.h. ALL, AML, CML und MDS des Kindes- und Erwachsenenalters.

Für die (epi-)genetischen Untersuchungen ist im Institut ein umfangreiches Spektrum an Methoden etabliert. Sowohl herkömmliche zytogenetische Verfahren, als auch neuere molekularzytogenetische Methoden, wie arrayCGH oder optische Genomkartierungen, kommen zur Anwendung. Einen zunehmenden Stellenwert erfährt die Next Generation Sequenzierung (u.a. Genom-, Exom-, Transkriptom- und Methylomsequenzierung) und auch post-genomische Methoden (z.B. Metabolomics). Durch die integrative Analyse der verschiedenen Untersuchungsergebnisse gelingt es uns, neue Marker für individualisierte Therapieansätze zu finden.

Weiterhin ist es Ziel des Instituts neue krankheitsrelevante Gene zu identifizieren, die bei Hirntumoren verändert sind oder deren Entstehung zugrunde liegen. Wir sind auf der Suche nach neuen Genen, deren Veränderungen andere seltene Erkrankungen des Gehirns oder der Nieren, z.B. die amyotrophe Lateralsklerose oder Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT), verursachen. Auch im Bereich Hörstörungen arbeiten wir im Rahmen eines interdisziplinären Big Data-Forschungsvorhabens an einem besseren Verständnis der Genetik. Bezüglich der Erforschung der genetischen Grundlagen seltener Erkrankungen sind wir Partner des europäischen Verbundprojektes Solve-RD. Darüber hinaus kooperieren wir als zentrale Einheit mit vielen Arbeitsgruppen im Exzellenzcluster REBIRTH II zur Kontrolle der genomischen Integrität reprogrammierter und genomisch veränderter Stammzellen. Im Exzellenzcluster RESIST ist es unser Ziel die genetisch bedingte Anfälligkeit für Infektionen besser zu verstehen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

EHA - "Functional characterization of RUNX1 variants to elucidate their clinical impact in hereditary and sporadic hematological malignancies"

Die humangenetische Forschung und Diagnostik wurde durch die Einführung des next generation sequencing revolutioniert. Die Effizienz des Verfahrens erlaubt es in kürzester Zeit große Mengen an DNA/RNA zu sequenzieren, so dass exom- oder genomweite Untersuchungen (epi-)genetischer Informationen möglich wurden. Am Institut für Humangenetik kommen die neuen Technologien im Rahmen der Diagnostik sowie bei verschiedenen Forschungsprojekten zum Einsatz. Der Einsatz der neuen Methoden führt zum Nachweis einer Fülle an potentiell krankheitsrelevanten Genvarianten. Nadelöhr bei der Translation dieser Veränderungen in biomedizinisches Verständnis und klinischen Nutzen ist die Beurteilung ihrer (patho-)physiologischen Bedeutung. Genvarianten werden aktuell nach dem Kriterienkatalog des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und der Association of Molecular Pathology (AMP) klassifiziert. Genetische Veränderungen, deren klinische Relevanz unklar bleibt, werden als Varianten unklarer Signifikanz (VUS) bezeichnet. Durch funktionelle Untersuchungen kann die Relevanz dieser VUS oftmals besser beurteilt werden (Abb. 1).

In einem durch die European Hematology Association (EHA) geförderten Projekt adressierten wir VUS im Gen RUNX1. RUNX1 zählt zu den Schlüsselfaktoren bei der Entwicklung unserer Blutzellen. Krankheitsrelevante Genveränderungen von RUNX1 finden sich in verschiedenen von Blutzellen ausgehenden Krebserkrankungen. Neben diesen im Rahmen der Tumorentstehung auftretenden genetischen Veränderungen, d.h. somatischen Mutationen, sind auch Keimbahnvarianten von RUNX1 bekannt Diese konstitutionellen Genveränderungen sind die Ursache der familiären Plättchenerkrankung mit Neigung zu myeloischen Neoplasien (RUNX1-FPD). Hierbei handelt es sich um eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung, die unter anderem durch Blutplättchenmangel, Blutplättchenfunktionsstörungen und eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Blutkrebserkrankung gekennzeichnet ist. RUNX1-FPD zählt zu den genetisch bedingten Krebsprädispositionen und ist eine der ersten durch die WHO definierten familiären Leukämien.

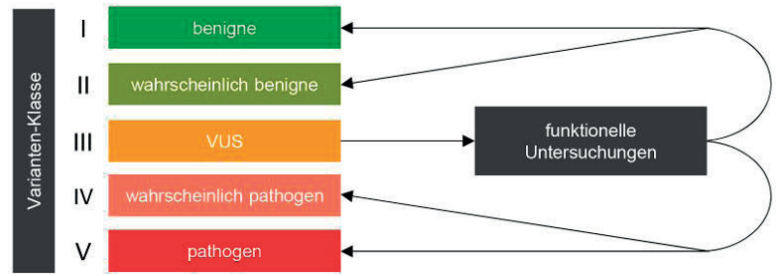


Abb. 1: Klinische Klassifikation von Genvarianten und der mögliche Nutzen funktioneller Analysen. Gemäß demAmerican College of Medical Genetics and Genomics(ACMG) und derAssociation of Molecular Pathology(AMP) werden aktuell fünf Klassen definiert. Varianten unklarer Signifikanz (variants of uncertain significance, VUS) erlauben keine klinische Translation, da ihre Bedeutung nicht abschließend beurteilt werden kann. Durch die Entwicklung und Anwendung genspezifischer funktioneller Analysen kann die funktionelle Konsequenz einzelner Varianten besser beurteilt werden, so dass eine Re-Klassifikation als (wahrscheinlich) benigne oder pathogen erfolgen kann.

Um RUNX1-VUS funktionell zu charakterisieren, entwickelten wir verschiedene Analysen (Abb. 2). In diesen Testsystemen wurden neben dem Wildtyp-Protein sowie sechs bekannt pathogenen Varianten insgesamt neun Varianten untersucht. Die Ergebnisse aller funktionellen Tests wurden in einer funktionellen Klassifizierung integriert. Auf Basis der ACMG/AMP-Kriterien und ihrer Spezifikation für das RUNX1-Gen durch das ClinGen Myeloid Malignancies Variant Curation Expert Panel wurden dann alle Varianten klassifiziert. Als proof-of-principle zeigten unsere Untersuchungen den Funktionsverlust aller sechs pathogenen Varianten. Fünf der neun untersuchten variants of interest konnten durch unsere Daten als wahrscheinlich pathogen bestätigt bzw. re-klassifiziert werden. Bei zwei weiteren Varianten gab es keinen Hinweis auf eine funktionelle Relevanz der Genveränderung. Die beiden restlichen Veränderungen zeigten mit den aktuell angewendeten Testsystemen

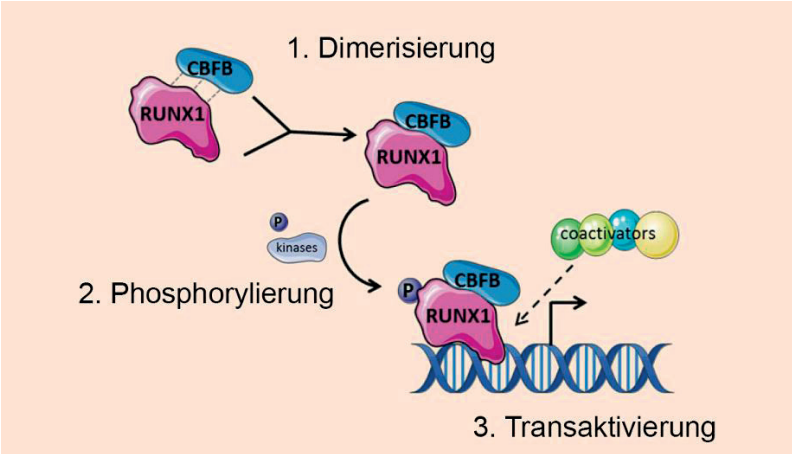


Abb. 2: Adressierte Aspekte bei der funktionellen Analyse von RUNX1-Varianten. Bei der funktionellen Charakterisierung von RUNX1-Varianten wurden drei Aspekte adressiert: 1. Die Dimerisierung von RUNX1 und CBFB mittels FACS-FRET. 2. Die Phosphorylierung von RUNX1 mittels Western Blot, und 3. Die Transaktivierung verschiedener RUNX1-Luziferase-Reporter in zwei unabhängigen Zelllinien.

keine eindeutigen Resultate. Die Ergebnisse der Studie belegten die klinische Relevanz der funktionellen Untersuchungen und wurden im Fachjournal Leukemia publiziert (Decker et al. 2021, PMID 33692461). Aktuell wenden wir die etablierten Verfahren praktisch an, um in Kooperation mit klinischen Kollegen, zum Beispiel im Rahmen der RUNX1-FPD task force der scientific working group on genetic predisposition in blood cancer der EHA, weitere Varianten funktionell zu klassifizieren.

» Projektleitung: Ripperger, Tim (Dr. PhD); Förderung: European Hematology Association (EHA)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy and Immune Response of Histamine Dihydrochloride and Low-dose Interleukin-2 in Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)

» Projektleitung: Göhring, Gudrun (Prof. Dr.); Förderung: Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, DeutschlandNordic MDS Group / Sahlgrenska University Hospital

A Phase 2, multicenter, open-label study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and activity of Azacitidine

» Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland; Förderung: Celgene International Sàrl

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

» Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Förderung: Bickelhaupt, Sebastian (Dr.); Milde, Till (PD Dr.); Pfister, Stefan (Prof. Dr.); Schott, Sarah (Prof. Dr.); Kalb, Reinhard (Dr.), Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland; Schramm, Martin (Dr.), Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; Förderung Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

ADDRess - Translationale Forschung für Personen mit DNA Reparaturdefekten - Teilprojekt 1: Koordination, Teilprojekt 6: Klonale Evolution bei der Entwicklung hämatologischer Neoplasien, Teilprojekt 7: Klonale Evolution bei Patienten mit DAADR als Ausdruck der Krankheitsprogression

» Projektleitung: Göhring, Gudrun (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bickelhaupt, Sebastian (Dr.), Schott, Sarah (Prof. Dr.), Milde, Till (PD Dr.), Pfister, Stefan (Prof. Dr.), Kalb, Reinhard (Dr.), Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland Schramm, Martin

(Dr.), Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Big Data in den Lebenswissenschaften der Zukunft - Understandig Cochlear Implant Outcome Variability using Big Data and Machine Learning Approaches

» Projektleitung: Auber, Bernd (Dr.); Kooperationspartner: Nejdl, Wolfgang (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland Hiller, Karsten (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Charakterisierung eines mit dem Risiko und der Tumorigenese von Oligodendrogliomen assoziierten Kandidatengens und von dessen Varianten sowie Identifizierung weiterer Gliomprädispositonsgene mittels Gesamtexomsequenzierung

» Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wolf, Stephan (Dr.), Preller, Matthias (Prof. Dr.), Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Sankt Augustin, Deutschland Samii, Amir (Prof. Dr.), International Neuroscience Institute (INI), Hannover, Deutschland Hüneburg, Robert (Dr.), Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland Erbersdobler, Andreas (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Deutschland; Förderung: Wilhelm Sander Stiftung

Charakterisierung von drei mit kongenitalen Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT) assoziierten Kandidatengenen und von deren Varianten mittels in vitro und in vivo Modellsystemen

» Projektleitung: Christians, Anne (Dr.); Kooperationspartner: Seeman, Tomas (Prof. Dr.), Charles University, Prague, Tschechien Tasic, Velibor (Prof. Dr.), University Children's Hospital, Skopje, Mazedonien Bjerre, Anna Kristina (Dr.), University of Oslo, Oslo, Norwegen Zirngibl, Matthias (Dr.), Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Clinical utility gene cards

» Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: del Picchia, Jerome (), ESHG, Wien, Österreich; Förderung: European Society of Human Genetics

Die Bedeutung des Glonobus condurango als Histondeacetylaseinhibitor im Brustkrebs

» Projektleitung: Skawran, Britta (Dr.); Förderung: Karl und Veronica Carstens-Stiftung

Die Bedeutung von strukturellen Genomvarianten beim erblichen Brust- und Eierstockkrebs

» Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research

Die Rolle der miR-449-Familie im hepatozellulären Karzinom: Detektion und funktionelle Konsequenzen von neuen deregulierten Ziel genen

» Projektleitung: Skawran, Britta (Dr.); Förderung: Stiftung Deutsche Krebshilfe

Epigenomische Veränderungen in kindlichen lymphatischen Leukämien - Perspektiven für Diagnose, Prognose und Therapie

» Projektleitung: Bergmann, Anke Katharina (PD Dr.); Kooperationspartner: Carrillo de Santa Pau, Enrique (Prof. Dr.), IMDEA Food Institute, Madrid, Spanien Stunnenberg, Henk (Prof. Dr.), Princess Màxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Niederlande Martens, Joost (Dr.), Radboud University, Nijmegen, Niederlande; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

European Joint Programme on Rare Diseases

» Projektleitung: Rommel, Kathrin (Dr.); Förderung: Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM)

Orphanet Deutschland e.V.

» Projektleitung: Rommel, Kathrin (Dr.); Förderung: Verein zur Förderung von Orphanet Deutschland e. V.

Identifikation von klinisch relevanten epigenomischen Veränderungen in kindlichen akuten lymphoblastischen Leukämien

» Projektleitung: Bergmann, Anke Katharina (PD Dr.); Kooperationspartner: Hoffmann, Steve (Prof. Dr.), Leibniz-Institut für Alternsforschung (FLI), Jena, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

INDIRA: Integrative Data analytics for Respiratory syncytial virus risk Assessment

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Overmann, Jörg (Prof. Dr.), DSMZ, Braunschweig, Geffers, Robert (Dr.), HZI, Braunschweig, Rosenhahn, Bodo (Prof. Dr.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland Ostermann, Jörn (Prof. Dr.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland Hiller, Karsten (Prof. Dr.), TuBS, Braunschweig, Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Twincore, Hannover, Kaderali, Lars (Prof. Dr.), Universtitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Intensiv_INTERNATIONAL - Projekt Orphanet "Internationale Datenbank für Seltene Krankheiten - Teilbereich Orphanet Deutschland"

» Projektleitung: Rommel, Kathrin (Dr.); Förderung: Reinhard, Dirk (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; von Neuhoff, Nils (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Essen, Essen, DeutschlandNiedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

AML im Kindesalter

» Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Reinhard, Dirk (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland von Neuhoff, Nils (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; Förderung: Universitätsklinikum Essen

MyPred - Optimierung der Betreuung junger Individuen mit Prädisposition für myeloische Neoplasien- CP1: Entdeckung neuer genetischer Entitäten, CP2: Darstellung klinischer Phänotypen, SP1: Verständnis der malignen Transformation bei prädisponierenden Syndromen mit assoziierter Thrombozytopenie

» Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Skokowa, Julia (Prof. Dr.), Medizinische Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland Welte, Karl (Prof. Dr.), Medizinische Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland Erlacher, Miriam (Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland Flotho, Christian (Prof. Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland Strahm, Brigitte (Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland Yoshimi-Nöllke, Ayami (PD Dr.), Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland Meisel, Roland (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland Remke, Marc (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland Klusmann, Jan-Hennig (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Halle, Halle, Deutschland; Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Exzellenzcluster REBIRTH - Projekt „Genetic integrity of genetically modified cells"

» Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Exzellenzcluster REBIRTH - Projekt „Genetic integrity of genetically modified cells"

» Projektleitung: Göhring, Gudrun (Prof. Dr.); Förderung: Andersson, Emma (Dr.), Karolinska Institutet, Stockholm, SchwedenNiedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Next-Generation Sequencing und funktionelle Charakterisierung von Varianten unklarer Signifikanz in pädiatrischen Hepathopathien

» Projektleitung: Stalke, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Andersson, Emma (Dr.), Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Orphanet Network - ONW

» Projektleitung: Rommel, Kathrin (Dr.); Förderung: Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM)

Paving the Way towards Individualized Vaccination (i.Vacc)

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig, Krause, Gérard (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig, McHardy, Alice (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig, Klawonn, Frank (Prof. Dr.), Ostfalia Hochschule, Wolfenbüttel, Deutschland; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

SFB-TRR209 INF

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schirmacher, Peter (Prof. Dr.), Nahnsen, Sven (Dr.), Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Translationale Onkologie - Molekulare Mechanismen primärer endokriner Resistenz beim luminalen Mammakarzinom

» Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Originalpublikationen

Bailey MH, Meyerson WU, Dursi LJ, Wang LB, Dong G, Liang WW, Weerasinghe A, Li S, Li Y, Kelso S, MC3 Working Group, PCAWG novel somatic mutation calling methods working group, Saksena G, Ellrott K, Wendl MC, Wheeler DA, Getz G, Simpson JT, Gerstein MB, Ding L, PCAWG Consortium. Retrospective evaluation of whole exome and genome mutation calls in 746 cancer samples. Nat.Commun. 2020;11(1):4748-020-18151-y

Barnes DR, Rookus MA, McGuffog L, Leslie G, Mooij TM, Dennis J, Mavaddat N, Adlard J, Ahmed M, Aittomäki K, Andrieu N, Andrulis IL, Arnold N, Arun BK, Azzollini J, Balmana J, Barkardottir RB, Barrowdale D, Benitez J, Berthet P, Bialkowska K, Blanco AM, Blok MJ, Bonanni B, Boonen SE, Borg A, Bozsik A, Bradbury AR, Brennan P, Brewer C, Brunet J, Buys SS, Caldes T, Caligo MA, Campbell I, Christensen LL, Chung WK, Claes KBM, Colas C, GEMO Study Collaborators, EMBRACE Collaborators, Collonge-Rame MA, Cook J, Daly MB, Davidson R, de la Hoya M, de Putter R, Delnatte C, Devilee P, Diez O, Ding YC, Domchek SM, Dorfling CM, Dumont M, Eeles R, Ejlertsen B, Engel C, Evans DG, Faivre L, Foretova L, Fostira F, Friedlander M, Friedman E, Frost D, Ganz PA, Garber J, Gehrig A, Gerdes AM, Gesta P, Giraud S, Glendon G, Godwin AK, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Greene MH, Gschwantler-Kaulich D, Hahnen E, Hamann U, Hanson H, Hentschel J, Hogervorst FBL, Hooning MJ, Horvath J, Hu C, Hulick PJ, Imyanitov EN, kConFab Investigators, HEBON Investigators, GENEPSO Investigators, Isaacs C, Izatt L, Izquierdo A, Jakubowska A, James PA,

Janavicius R, John EM, Joseph V, Karlan BY, Kast K, Koudijs M, Kruse TA, Kwong A, Laitman Y, Lasset C, Lazaro C, Lester J, Lesueur F, Liljegren A, Loud JT, Lubinski J, Mai PL, Manoukian S, Mari V, Mebirouk N, Meijers-Heijboer HEJ, Meindl A, Mensenkamp AR, Miller A, Montagna M, Mouret-Fourme E, Mukherjee S, Mulligan AM, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Niederacher D, Nielsen FC, Nikitina-Zake L, Nogues C, Olah E, Olopade OI, Ong KR, O'Shaughnessy-Kirwan A, Osorio A, Ott CE, Papi L, Park SK, Parsons MT, Pedersen IS, Peissel B, Peixoto A, Peterlongo P, Pfeiler G, Phillips KA, Prajzendanc K, Pujana MA, Radice P, Ramser J, Ramus SJ, Rantala J, Rennert G, Risch HA, Robson M, Ronlund K, Salani R, Schuster H, Senter L, Shah PD, Sharma P, Side LE, Singer CF, Slavin TP, Soucy P, Southey MC, Spurdle AB, Steinemann D, Steinsnyder Z, Stoppa-Lyonnet D, Sutter C, Tan YY, Teixeira MR, Teo SH, Thull DL, Tischkowitz M, Tognazzo S, Toland AE, Trainer AH, Tung N, van Engelen K, van Rensburg EJ, Vega A, Vierstraete J, Wagner G, Walker L, Wang-Gohrke S, Wappenschmidt B, Weitzel JN, Yadav S, Yang X, Yannoukakos D, Zimbalatti D, Offit K, Thomassen M, Couch FJ, Schmutzler RK, Simard J, Easton DF, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA and BRCA2. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. Genet.Med. 2020;22(10):1653-1666

Berking AC, Thiel C, Schiele MA, Baumann C, Kalisch R, Notzen S, Zwanzger P, Pane-Farre CA, Hamm A, Alpers GW, Fydrich T, Fehm L, Gerlach AL, Straube B, Kircher T, Rief W, Plag J, Ströhle A, Lang T, Wittchen HU, Arolt V, Romanos M, Pauli P, Reif A, Deckert J, Domschke K, Weber H. An investigation of genetic variability of DNA methyltransferases DNMT3A and 3B does not provide evidence for a major role in the pathogenesis of panic disorder and dimensional anxiety phenotypes. J.Neural Transm.(Vienna) 2020;127(11):1527-1537

Bertho L, Schmidt K, Schmidtke J, Brants I, Canton RF, Novillo C, Head G. Results from ten years of post-market environmental monitoring of genetically modified MON 810 maize in the European Union. PLoS One 2020;15(4):e0217272

Bhat J, Bergmann AK, Waschina S, Nerl C, Kaleta C, Siebert R, Ammerpohl O, Kabelitz D. DNA methylation profile of a hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma patient associated with response to interferon-alpha therapy. Cellular&Molecular Immunology 2020;

Christgen M, Bartels S, van Luttikhuizen JL, Bublitz J, Rieger LU, Christgen H, Stark H, Sander B, Lehmann U, Steinemann D, Derksen PWB, Kreipe H. E-cadherin to P-cadherin switching in lobular breast cancer with tubular elements. Mod.Pathol. 2020;33(12):2483-2498

Christians A, Weiss AC, Martens H, Klopf MG, Hennies I, Haffner D, Kispert A, Weber RG. Inflammation-like changes in the urothelium of Lifr-deficient mice and LIFR-haploinsufficient humans with urinary tract anomalies. Hum. Mol.Genet. 2020;29(7):1192-1204

Dahlmann J, Sahabian A, Drick N, Haase A, Göhring G, Lachmann N, Ringshausen FC, Welte T, Martin U, Olmer R. Generation of two hiPSC lines (MHHi016-A, MHHi016-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous 5 bp duplication (c.248_252dup (p.Gly85Cysfs*11)) in exon 1 of the CCNO gene. Stem Cell.Res. 2020;46:101850

Dominguez-Valentin M, Crosbie EJ, Engel C, Aretz S, Macrae F, Winship I, Capella G, Thomas H, Nakken S, Hovig E, Nielsen M, Sijmons RH, Bertario L, Bonanni B, Tibiletti MG, Cavestro GM, Mints M, Gluck N, Katz L, Heinimann K, Vaccaro CA, Green K, Lalloo F, Hill J, Schmiegel W, Vangala D, Perne C, Strauss HG, Tecklenburg J, Holinski-Feder E, Steinke-Lange V, Mecklin JP, Plazzer JP, Pineda M, Navarro M, Vidal JB, Kariv R, Rosner G, Pinero TA, Gonzalez ML, Kalfayan P, Ryan N, Ten Broeke SW, Jenkins MA, Sunde L, Bernstein I, Burn J, Greenblatt M, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Della Valle A, Lopez-Koestner F, Alvarez K, Büttner R, Görgens H, Morak M, Holzapfel S, Hüneburg R, von Knebel Doeberitz M, Loeffler M, Rahner N, Weitz J, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, Lepistö A, Auranen A, Hopper JL, Win AK, Haile RW, Lindor NM, Gallinger S, Le Marchand L, Newcomb PA, Figueiredo JC, Thibodeau SN, Therkildsen C, Okkels H, Ketabi Z, Denton OG, Rodland EA, Vasen H, Neffa F, Esperon P, Tjandra D, Möslein G, Sampson JR, Evans DG, Seppälä TT, Moller P. Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a Prospective Lynch Syndrome Database report. Genet.Med. 2020;

Dominguez-Valentin M, Seppälä TT, Engel C, Aretz S, Macrae F, Winship I, Capella G, Thomas

H, Hovig E, Nielsen M, Sijmons RH, Bertario L, Bonanni B, Tibiletti MG, Cavestro GM, Mints M, Gluck N, Katz L, Heinimann K, Vaccaro CA, Green K, Lalloo F, Hill J, Schmiegel W, Vangala D, Perne C, Strauss HG, Tecklenburg J, Holinski-Feder E, Steinke-Lange V, Mecklin JP, Plazzer JP, Pineda M, Navarro M, Vidal JB, Kariv R, Rosner G, Pinero TA, Gonzalez ML, Kalfayan P, Sampson JR, Ryan NAJ, Evans DG, Moller P, Crosbie EJ. Risk-Reducing Gynecological Surgery in Lynch Syndrome: Results of an International Survey from the Prospective Lynch Syndrome Database. J.Clin.Med. 2020;9(7):

Fachal L, Aschard H, Beesley J, Barnes DR, Allen J, Kar S, Pooley KA, Dennis J, Michailidou K, Turman C, Soucy P, Lemacon A, Lush M, Tyrer JP, Ghoussaini M, Moradi Marjaneh M, Jiang X, Agata S, Aittomaki K, Alonso MR, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Arason A, Arndt V, Aronson KJ, Arun BK, Auber B, Auer PL, Azzollini J, Balmana J, Barkardottir RB, Barrowdale D, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bermisheva M, Bialkowska K, Blanco AM, Blomqvist C, Blot W, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Borg A, Bosse K, Brauch H, Brenner H, Briceno I, Brock IW, Brooks-Wilson A, Bruning T, Burwinkel B, Buys SS, Cai Q, Caldes T, Caligo MA, Camp NJ, Campbell I, Canzian F, Carroll JS, Carter BD, Castelao JE, Chiquette J, Christiansen H, Chung WK, Claes KBM, Clarke CL, GEMO Study Collaborators, EMBRACE Collaborators, Collee JM, Cornelissen S, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Cybulski C, Czene K, Daly MB, de la Hoya M, Devilee P, Diez O, Ding YC, Dite GS, Domchek SM, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Droit A, Dubois S, Dumont M, Duran M, Durcan L, Dwek M, Eccles DM, Engel C, Eriksson M, Evans DG, Fasching PA, Fletcher O, Floris G, Flyger H, Foretova L, Foulkes WD, Friedman E, Fritschi L, Frost D, Gabrielson M, Gago-Dominguez M, Gambino G, Ganz PA, Gapstur SM, Garber J, Garcia-Saenz JA, Gaudet MM, Georgoulias V, Giles GG, Glendon G, Godwin AK, Goldberg MS, Goldgar DE, Gonzalez-Neira A, Tibiletti MG, Greene MH, Grip M, Gronwald J, Grundy A, Guenel P, Hahnen E, Haiman CA, Hakansson N, Hall P, Hamann U, Harrington PA, Hartikainen JM, Hartman M, He W, Healey CS, Heemskerk-Gerritsen BAM, Heyworth J, Hillemanns P, Hogervorst FBL, Hollestelle A, Hooning MJ, Hopper JL, Howell A, Huang G, Hulick PJ, Imyanitov EN, KConFab Investigators, HEBON Investigators, ABCTB Investigators, Isaacs C, Iwasaki M, Jager A, Jakimovska M, Jakubowska A, James PA, Janavicius R, Jankowitz RC, John EM, Johnson N, Jones ME, Jukkola-Vuorinen A, Jung A, Kaaks R, Kang D, Kapoor PM, Karlan BY, Keeman R, Kerin MJ, Khusnutdinova E, Kiiski JI, Kirk J, Kitahara CM, Ko YD, Konstantopoulou I, Kosma VM, Koutros S, Kubelka-Sabit K, Kwong A, Kyriacou K, Laitman Y, Lambrechts D, Lee E, Leslie G, Lester J, Lesueur F, Lindblom A, Lo WY, Long J, Lophatananon A, Loud JT, Lubinski J, MacInnis RJ, Maishman T, Makalic E, Mannermaa A, Manoochehri M, Manoukian S, Margolin S, Martinez ME, Matsuo K, Maurer T, Mavroudis D, Mayes R, McGuffog L, McLean C, Mebirouk N, Meindl A, Miller A, Miller N, Montagna M, Moreno F, Muir K, Mulligan AM, Munoz-Garzon VM, Muranen TA, Narod SA, Nassir R, Nathanson KL, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Nielsen FC, Nikitina-Zake L, Norman A, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olsson H, Orr N, Osorio A, Pankratz VS, Papp J, Park SK, Park-Simon TW, Parsons MT, Paul J, Pedersen IS, Peissel B, Peshkin B, Peterlongo P, Peto J, Plaseska-Karanfilska D, Prajzendanc K, Prentice R, Presneau N, Prokofyeva D, Pujana MA, Pylkas K, Radice P, Ramus SJ, Rantala J, Rau-Murthy R, Rennert G, Risch HA, Robson M, Romero A, Rossing M, Saloustros E, Sanchez-Herrero E, Sandler DP, Santamarina M, Saunders C, Sawyer EJ, Scheuner MT, Schmidt DF, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schoemaker MJ, Schottker B, Schurmann P, Scott C, Scott RJ, Senter L, Seynaeve CM, Shah M, Sharma P, Shen CY, Shu XO, Singer CF, Slavin TP, Smichkoska S, Southey MC, Spinelli JJ, Spurdle AB, Stone J, Stoppa-Lyonnet D, Sutter C, Swerdlow AJ, Tamimi RM, Tan YY, Tapper WJ, Taylor JA, Teixeira MR, Tengstrom M, Teo SH, Terry MB, Teule A, Thomassen M, Thull DL, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RAEM, Tomlinson I, Torres D, Torres-Mejia G, Troester MA, Truong T, Tung N, Tzardi M, Ulmer HU, Vachon CM, van Asperen CJ, van der Kolk LE, van Rensburg EJ, Vega A, Viel A, Vijai J, Vogel MJ, Wang Q, Wappenschmidt B, Weinberg CR, Weitzel JN, Wendt C, Wildiers H, Winqvist R, Wolk A, Wu AH, Yannoukakos D, Zhang Y, Zheng W, Hunter D, Pharoah PDP, Chang-Claude J, Garcia-Closas M, Schmidt MK, Milne RL, Kristensen VN, French JD, Edwards SL, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, Simard J, Easton DF, Kraft P, Dunning AM. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. Nat.Genet. 2020;52(1):56-73

Ganapathi M, Argyriou L, Martinez-Azorin F, Morlot S, Yigit G, Lee TM, Auber B, von Gise A, Petrey DS, Thiele H, Cyganek L, Sabater-Molina M, Ahimaz P, Cabezas-Herrera J, Sorli-Garcia M,

Zibat A, Siegelin MD, Burfeind P, Buchovecky CM, Hasenfuss G, Honig B, Li Y, Iglesias AD, Wollnik B. Bi-allelic missense disease-causing variants in RPL3L associate neonatal dilated cardiomyopathy with muscle-specific ribosome biogenesis. Hum.Genet. 2020;139(11):1443-1454

Haake K, Wüstefeld T, Merkert S, Lüttge D, Göhring G, Auber B, Baumann U, Lachmann N. Human STAT1 gain-of-function iPSC line from a patient suffering from chronic mucocutaneous candidiasis. Stem Cell.Res. 2020;43:101713

Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, Pfirrmann M, Kalmanti L, Rinaldetti S, Kohlbrenner K, Haferlach C, Schlegelberger B, Fabarius A, Seifarth W, Spiess B, Wuchter P, Krause S, Kolb HJ, Neubauer A, Hossfeld DK, Nerl C, Gratwohl A, Baerlocher GM, Burchert A, Brümmendorf TH, Hasford J, Hochhaus A, Saussele S, Baccarani M, SAKK and the German CML Study Group. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. Leukemia 2020;34(8):2074-2086

Hoffmann D, Kuehle J, Lenz D, Philipp F, Zychlinski D, Lachmann N, Moritz T, Steinemann D, Morgan M, Skokowa J, Klein C, Schambach A. Lentiviral gene therapy and vitamin B3 treatment enable granulocytic differentiation of G6PC3-deficient induced pluripotent stem cells. Gene Ther. 2020;27(6):297-306

ICGC, TCGA PCAoWGC. Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature 2020;578(7793):82-93

Johansson P, Dierichs L, Klein-Hitpass L, Bergmann AK, Möllmann M, Menninger S, Habenberger P, Klebl B, Siveke JT, Dührsen U, Choidas A, Dürig J. Anti-leukemic effect of CDK9 inhibition in T-cell prolymphocytic leukemia. Ther.Adv.Hematol. 2020;11:

Jung M, Schieck M, Hofmann W, Tauscher M, Lentes J, Bergmann A, Stelter M, Möricke A, Alten J, Schlegelberger B, Schrappe M, Zimmermann M, Stanulla M, Cario G, Steinemann D. Frequency and prognostic impact of PAX5 p.P80R in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients treated on an AIEOP-BFM acute lymphoblastic leukemia protocol. Genes Chromosomes Cancer 2020;59(11):667-671

Kalasova I, Hailstone R, Bublitz J, Bogantes J, Hofmann W, Leal A, Hanzlikova H, Caldecott KW. Pathological mutations in PNKP trigger defects in DNA single-strand break repair but not DNA double-strand break repair. Nucleic Acids Res. 2020;48(12):6672-6684

Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Kronke J, Theis F, Rucker FG, Teleanu MV, Panina E, Jahn N, Herzig J, Kubanek L, Schrade A, Göhring G, Fiedler W, Kindler T, Schroeder T, Mayer KT, Lübbert M, Wattad M, Gotze KS, Horst HA, Koller E, Wulf G, Schleicher J, Bentz M, Krauter J, Bullinger L, Krzykalla J, Benner A, Schlenk RF, Thol F, Heuser M, Ganser A, Döhner H, Döhner K. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. Blood 2020;136(26):3041-3050

Kattih B, Shirvani A, Klement P, Garrido AM, Gabdoulline R, Liebich A, Brandes M, Chaturvedi A, Seeger T, Thol F, Göhring G, Schlegelberger B, Geffers R, John D, Bavendiek U, Bauersachs J, Ganser A, Heineke J, Heuser M. IDH1/2 mutations in acute myeloid leukemia patients and risk of coronary artery disease and cardiac dysfunction-a retrospective propensity score analysis. Leukemia 2020;

Kozyra EJ, Pastor VB, Lefkopoulos S, Sahoo SS, Busch H, Voss RK, Erlacher M, Lebrecht D, Szvetnik EA, Hirabayashi S, Pasauliene R, Pedace L, Tartaglia M, Klemann C, Metzger P, Boerries M, Catala A, Hasle H, de Haas V, Kallay K, Masetti R, De Moerloose B, Dworzak M, Schmugge M, Smith O, Stary J, Mejstrikova E, Ussowicz M, Morris E, Singh P, Collin M, Derecka M, Göhring G, Flotho C, Strahm B, Locatelli F, Niemeyer CM, Trompouki E, Wlodarski MW, European Working Group of MDS in Childhood (EWOG-MDS). Synonymous GATA2 mutations result in selective loss of mutated RNA and are common in patients with GATA2 deficiency. Leukemia 2020;34(10):2673-2687

Li CH, Prokopec SD, Sun RX, Yousif F, Schmitz N, PCAWG Tumour Subtypes and Clinical Translation, Boutros PC, PCAWG Consortium. Sex differences in oncogenic mutational processes. Nat.Commun. 2020;11(1):4330-020-17359-2

Martens H, Hennies I, Getwan M, Christians A, Weiss AC, Brand F, Gjerstad AC, Christians A, Gucev Z, Geffers R, Seeman T, Kispert A, Tasic V, Bjerre A, Lienkamp SS, Haffner D, Weber RG. Rare heterozygous GDF6 variants in patients with renal anomalies.

Eur.J.Hum.Genet. 2020;28(12):1681-1693

Merkert S, Jaboreck MC, Engels L, Malik MNH, Göhring G, Pessler F, Martin U, Olmer R. Generation of two human ISG15 knockout iPSC clones using CRISPR/Cas9 editing. Stem Cell.Res. 2020;50:

Merkert S, Schubert M, Haase A, Janssens HM, Scholte B, Lachmann N, Göhring G, Martin U. Generation of an induced pluripotent stem cell line (MHHi018-A) from a patient with Cystic Fibrosis carrying p.Asn1303Lys (N1303K) mutation. Stem Cell.Res. 2020;44:101744

Nowak-Imialek M, Wunderlich S, Herrmann D, Breitschuh-Leibling S, Gohring G, Petersen B, Klein S, Baulain U, Lucas-Hahn A, Martin U, Niemann H. In Vitro and In Vivo Interspecies Chimera Assay Using Early Pig Embryos. Cell.Reprogram 2020;22(3):118-133

Osmanovic A, Widjaja M, Förster A, Weder J, Wattjes MP, Lange I, Sarikidi A, Auber B, Raab P, Christians A, Preller M, Petri S, Weber RG. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. J.Neurol. 2020;267(9):2732-2743

Radner M, van Luttikhuizen JL, Bartels S, Bublitz J, Grote I, Rieger L, Christgen H, Stark H, Werlein C, Lafos M, Steinemann D, Lehmann U, Christgen M, Kreipe H. Chromosome 2q gain and epigenetic silencing of GATA3 in microglandular adenosis of the breast. J.Pathol.Clin.Res. 2020;

Rio-Machin A, Vulliamy T, Hug N, Walne A, Tawana K, Cardoso S, Ellison A, Pontikos N, Wang J, Tummala H, Al Seraihi AFH, Alnajar J, Bewicke-Copley F, Armes H, Barnett M, Bloor A, Bödör C, Bowen D, Fenaux P, Green A, Hallahan A, Hjorth-Hansen H, Hossain U, Killick S, Lawson S, Layton M, Male AM, Marsh J, Mehta P, Mous R, Nomdedeu JF, Owen C, Pavlu J, Payne EM, Protheroe RE, Preudhomme C, Pujol-Moix N, Renneville A, Russell N, Saggar A, Sciuccati G, Taussig D, Toze CL, Uyttebroeck A, Vandenberghe P, Schlegelberger B, Ripperger T, Steinemann D, Wu J, Mason J, Page P, Akiki S, Reay K, Cavenagh JD, Plagnol V, Caceres JF, Fitzgibbon J, Dokal I. The complex genetic landscape of familial MDS and AML reveals pathogenic germline variants. Nat.Commun. 2020;11(1):1044

Sahabian A, von Schlehdorn L, Drick N, Pink I, Dahlmann J, Haase A, Göhring G, Welte T, Martin U, Ringshausen FC, Olmer R. Generation of two hiPSC clones (MHHi019-A, MHHi019-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous deletion in the NME5 gene (c.415delA (p.Ile139Tyrfs*8)). Stem Cell.Res. 2020;48:101988

Schieck M, Lentes J, Thomay K, Hofmann W, Behrens YL, Hagedorn M, Ebersold J, Davenport CF, Fazio G, Möricke A, Buchmann S, Alten J, Cario G, Schrappe M, Bergmann AK, Stanulla M, Steinemann D, Schlegelberger B, Cazzaniga G, Göhring G. Implementation of RNA sequencing and array CGH in the diagnostic workflow of the AIEOP-BFM ALL 2017 trial on acute lymphoblastic leukemia. Ann.Hematol. 2020;99(4):809-818

Schleicher S, Grote S, Malenke E, Chan KC, Schaller M, Fehrenbacher B, Riester R, Kluba T, Frauenfeld L, Boesmueller H, Göhring G, Schlegelberger B, Handgretinger R, Kopp HG, Traub F, Boehme KA. Establishment and Characterization of a Sclerosing Spindle Cell Rhabdomyosarcoma Cell Line with a Complex Genomic Profile. Cells 2020;9(12):

Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, Horvath J, Kast K, Niederacher D, Turnbull C, Houlston R, Hanson H, Loveday C, Dolinsky JS, LaDuca H, Ramus SJ, Menon U, Rosenthal AN, Jacobs I, Gayther SA, Dicks E, Nevanlinna H, Aittomäki K, Pelttari LM, Ehrencrona H, Borg A, Kvist A, Rivera B, Hansen TVO, Djursby M, Lee A, Dennis J, Bowtell DD, Traficante N, Diez O, Balmana J, Gruber SB, Chenevix-Trench G, Investigators K, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall E, Castera L, Garber J, Janavicius R, Osorio A, Golmard L, Vega A, Couch FJ, Robson M, Gronwald J, Domchek SM, Culver JO, de la Hoya M, Easton DF, Foulkes WD, Tischkowitz M, Meindl A, Schmutzler RK, Pharoah PDP, Antoniou AC. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. J.Natl.Cancer Inst. 2020;112(12):1242-1250

Übersichtsarbeiten

Hettmer S, Dachy G, Seitz G, Agaimy A, Duncan C, Jongmans M, Hirsch S, Kventsel I, Kordes U, de Krijger RR, Metzler M, Michaeli O, Nemes K, Poluha A, Ripperger T, Russo A, Smetsers S, Sparber-Sauer M, Stutz E, Bourdeaut F, Kratz CP, Demoulin JB. Genetic testing and surveillance in infantile myofibromatosis: a report from the SIOPE Host Genome Working Group. Fam.Cancer. 2020;

Buchbeiträge, Monografien

Glowacka I. Flaviviren. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan

H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 607-616

Glowacka I, Müller T. Tollwutvirus. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 647-651

Abstracts

2020 wurde 1 Abstract publiziert.

Promotionen

Huge N (Dr. rer. nat.): Funktionelle Konsequenzen der veränderten microRNA-Expression nach HDAC-Inhibition durch Vorinostat und Romidepsin im hepatozellulären Karzinom.

Martens JH (Dr. rer. nat.): Identifizierung von neuen mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege assoziierten Genen mittels Exomsequenzierung und Charakterisierung im Zell- und Tiermodell.

Penkert JR (Dr. med.): Pathogenic germline aberrations in TP53 and BRCA12-negative breast cancer patients suggestive of Li-Fraumeni syndrome.

Rangnau I (Dr. med.): Analyse und Validierung von Next Generation Sequencing Daten zur Identifikation und Translation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose.

van Luttikhuizen, Jana L (PhD Human Genetics M.Sc.): Genetics of breast cancer the identification of germline and somatic variants driving tumorigenesis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Auber, Bernd (Dr.): Big Data; Use Case Onkologie MHH Sektion IV, Deutschland, MitgliedProgrammkommission Tumorgenetische Arbeitstagung, GfH, Deutschland, Mitglied

Bergmann, Anke Katharina (PD Dr.): DFG Netzwerk; Epigenomic Profiling

Christians, Anne (Dr.): CAKUT

Davenport, Colin (Dr.): Rekrutierung von Patientenkohorten Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Deutschland, Mitglied-Konsortium Familiärer Darmkrebs, Deutschland, MitgliedNAMSE, Deutschland, Mitgliedorphanet Deutschland, Deutschland, Koordinatorin

Göhring, Gudrun (Prof. Dr.): ADDRess; AML im Kindesalter; Kommission Tumorgenetik, GfH, Deutschland, Mitglied; MHH Kommission für Gleichstellung, Deutschland, Vorsitzende/r; MHH Sektion IV, Deutschland, Mitglied; MyPred; Programmkommission Tumorgenetische Arbeitstagung, GfH, Deutschland, Mitglied

Ripperger, Tim (Dr., PhD) COST action LEGEND, Deutschland, MitgliedDKG, Deutschland, MitgliedDKG, Deutschland, MitgliedGfH, Deutschland, MitgliedGfH, Deutschland, MitgliedGPOH, Deutschland, Mitglied

Hofmann, Winfried (Dr.): Sektion IV MHH, Deutschland, Mitglied

Morlot, Susanne (Dr.): Ehlers-Danlos Syndrom Initiative, Deutschland, Mitglied; Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Deutschland, Mitglied; Konsortium Familiärer Darmkrebs, Deutschland, Mitglied; NAMSE, Deutschland, Mitglied; orphanet Deutschland, Deutschland, Koordinatorin

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.)CCC-N, Deutschland, MitgliedCCC-N, Deutschland, MitgliedDeutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung, Deutschland, BeiratDeutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung, Deutschland, BeiratDeutsche Krebshilfe Mildred Scheel Stiftung, Deutschland, Vorstandsmitglied-Deutsche Krebshilfe Mildred Scheel Stiftung, Deutschland, VorstandsmitgliedDFG, Deutschland, MitgliedDFG, Deutschland, MitgliedERN Genturis, Deutschland, BeiratERN Genturis, Deutschland, BeiratERN PaedCan, Deutschland, Koordinatorin Subnetwork Familial LeukemiaERN PaedCan, Deutschland, Koordinatorin Subnetwork Familial LeukemiaGesellschaft für Humangenetik, Deutschland, Präsident/inGesellschaft für Humangenetik, Deutschland, Präsident/inKonrad Adenauer Stiftung, Deutschland, Vertrauensdozentin, Mitglied des WissenschaftsnetzwerksKonrad Adenauer Stiftung, Deutschland, Vertrauensdozentin, Mitglied des WissenschaftsnetzwerksSenat, Deutschland, MitgliedSenat, Deutschland, MitgliedZentrum für seltene Erkrankungen, Deutschland, Stellvertretende SprecherinZentrum für seltene Erkrankungen, Deutschland, Stellvertretende Sprecherin

Ripperger, Tim (Dr. PhD): COST action LEGEND, Deutschland, Mitglied; DKG, Deutschland, Mitglied; DKG, Deutschland, Mitglied; GfH, Deutschland, Mitglied; GfH, Deutschland, Mitglied; GPOH, Deutschland, Mitglied; MyPred

Rommel, Kathrin (Dr.): RDD-Symposium

Schäffer, Vera: Sektion IV MHH, Deutschland, Mitglied

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.): AML im Kindesalter; CCC-N, Deutschland, Mitglied; Celgene; Deutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung, Deutschland, Beirat; Deutsche Krebshilfe Mildred Scheel Stiftung, Deutschland, Vorstandsmitglied; DFG, Deutschland, Mitglied; ERN Genturis, Deutschland, Beirat; ERN PaedCan, Deutschland, Koordinatorin Subnetwork Familial Leukemia; ESHG; Gesellschaft für Humangenetik, Deutschland, Präsident/in; Konrad Adenauer Stiftung, Deutschland, Vertrauensdozentin, Mitglied des Wissenschaftsnetzwerks; MyPred; Senat, Deutschland, Mitglied; Use Case Onkologie; Zentrum für seltene Erkrankungen, Deutschland, Stellvertretende Sprecherin

Skawran, Britta (Dr.): Gonolobus condurango; miR-449-Familie; Päd. Hepathopathien

Stalke, Amelie (Dr.): Päd. Hepathopathien

Steinemann, Doris (Prof. Dr.): Prüfungskommission Dr. rer. nat., Deutschland, Mitglied; Studienkommission M.Sc. Biomedizin, Deutschland, Mitglied; Translationale Onkologie

Vajen, Beate (Dr.): Gonolobus condurango; miR-449-Familie

Weber, Ruthild (Prof. Dr.): Oligodendrogliomen

Wiehlmann, Lutz (Dr.): Rekrutierung von Patientenkohorten

Institut für Pathologie

Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe
Tel.: 0511-532 4500 • E-Mail: Kreipe.Hans@mh-hannover.de

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Biomarker Studie (PD-L1 Assay Comparison in TNBC)
» Projektleitung: Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.)

Deutsches Forschungsnetzwerk Autopsien bei Pandemien
» Projektleitung: Jonigk, Danny David (Prof. Dr.)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Jonigk, Danny David (Prof. Dr.)

DNA Sequenzierung im HiGHMed Format (Etablierung eines Molekularen Tumorboards am CCC)
» Projektleitung: Lehmann-Mühlenhoff, Ulrich (Prof. Dr.)

Early cell-specific recognition of acute cellular allograft rejection after lung transplantation.
» Projektleitung: Höfer, Anne (Dr.)

ExCEPT - Explant derived Cells for Pathological and Translational Research
» Projektleitung: Jonigk, Danny David (Prof. Dr.)

Forschungsarbeit: Untersuchung von schweren chronisch-entzündlichen Reaktionen der Plazenta: Gibt es einen Zusammenhang mit Infektionen durch Humane Pappiloma Viren?
» Projektleitung: Hussein, Kais (Prof. Dr.)

Hanover experimental lung research project - XHaLe
» Projektleitung: Jonigk, Danny David (Prof. Dr.)

iTREAT - Entwicklung individualisierter Behandlungspfade bei Psoriasis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch systemmedizinische Ansätze. WP4 - Systempathologie und räumlich aufgelöste Immunzellphänotypisierung
» Projektleitung: Feuerhake, Friedrich (Prof. Dr.)

KMU - innovativ - Verbundprojekt: Überwachung des Immunstatus transplantierter Nieren mit Künstlicher Intelligenz (TraMoKI)
» Projektleitung: Bräsen, Jan Hinrich (Prof. Dr.)

Westdeutsche Studiengruppe (WSG)
» Projektleitung: Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.)

Westdeutsche Studiengruppe / Amendment 2
» Projektleitung: Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.)

Molekulare Mechanismen primärer endokriner Resistenz beim luminalen Mammakarzinom
» Projektleitung: Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.)

Optimierung der Sensitivität von immunhistochemischen Färbungen in menschl. Normal- und Tumorgeweben (Pilotprojekt 1) und Immunzell Scoring in SynGraft-Modellen (Pilotprojekt 2)
» Projektleitung: Feuerhake, Friedrich (Prof. Dr.)

(Prä)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur. Teilprojekt TP-Z: Pathologieplattform für Herz- und Lungengewebe und Liquid Biobanking.
» Projektleitung: Jonigk, Danny David (Prof. Dr.)

Präzisierte Diagnostik von Nierentumoren: Einfluss von Immunzellinfiltraten auf Therapieansprechen und Langzeitprognose.
» Projektleitung: Bräsen, Jan Hinrich (Prof. Dr.)

REBIRTH Nachhaltigkeitsfinanzierung
» Projektleitung: Jonigk, Danny David (Prof. Dr.)

Semiautomatische Zellisolation (SAZ) durch Verschmelzung der digitalen Slide-Scantechnologie, der digitalen Bildanalyse und der Laser-Micro-Dissection., Medizinisch-wissenschaftliche F&E mit dem Ziel der Workflow-Entwicklung sowie des Wirksamkeitsnachweises der voll- oder semiautomatischen Gewebeuntersuchung (=Strukturerkennungssoftware) zur Vorbereitung der klinischen Pathologie
» Projektleitung: Jonigk, Danny David (Prof. Dr.)

Histopathologische und molekularmedizinische Untersuchung von Gewebe- und Blutproben der klinischen Studie Triple Positive II, PH002-TP-II
» Projektleitung: Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Ackermann M, Haake K, Kempf H, Kaschutnig P, Weiss AC, Nguyen AHH, Abeln M, Merkert S, Kühnel MP, Hartmann D, Jonigk D, Thum T, Kispert A, Milsom MD, Lachmann N. A 3D iPSC-differentiation model identifies interleukin-3 as a regulator of early human hematopoietic specification. Haematologica 2021;106(5):1354-1367

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N.Engl.J.Med. 2020;383(2):120-128

Adam BA, Kikic Z, Wagner S, Bouatou Y, Gueguen J, Drieux F, Reid G, Du K, Bräsen JH, D'Agati VD, Drachenberg CB, Farkash EA, Brad Farris A, Geldenhuys L, Loupy A, Nickeleit V, Rabant M, Randhawa P, Regele H, Mengel M. Intragraft gene expression in native kidney BK virus nephropathy versus T cell-mediated rejection: Prospects for molecular diagnosis and risk prediction. Am.J.Transplant. 2020;20(12):3486-3501

Banan R, Stichel D, Bleck A, Hong B, Lehmann U, Suwala A, Reinhardt A, Schrimpf D, Buslei R, Stadelmann C, Ehlert K, Prinz M, Acker T, Schittenhelm J, Kaul D, Schweizer L, Capper D, Harter PN, Etminan N, Jones DTW, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W, Sahm F, von Deimling A, Hartmann C, Reuss DE. Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype. Acta Neuropathol. 2020;140(4):569-581

Bartels S, Hasemeier B, Vogtmann J, Schipper E, Büsche G, Schlue J, Kreipe H, Lehmann U. Feasibility of Combined Detection

of Gene Mutations and Fusion Transcripts in Bone Marrow Trephines from Leukemic Neoplasms. J.Mol.Diagn. 2020;22(4):591-598

Behling F, Barrantes-Freer A, Behnes CL, Stockhammer F, Rohde V, Adel-Horowski A, Rodriguez-Villagra OA, Barboza MA, Brück W, Lehmann U, Stadelmann C, Hartmann C. Expression of Olig2, Nestin, NogoA and AQP4 have no impact on overall survival in IDH-wildtype glioblastoma. PLoS One 2020;15(3):e0229274

Bojkova D, Bechtel M, McLaughlin KM, McGreig JE, Klann K, Bellinghausen C, Rohde G, Jonigk D, Braubach P, Ciesek S, Münch C, Wass MN, Michaelis M, Cinatl JJ. Aprotinin Inhibits SARS-CoV-2 Replication. Cells 2020;9(11):2377

Bormann T, Maus R, Stolper J, Jonigk D, Welte T, Gauldie J, Kolb MR, Maus UA. Role of the COX2-PGE2 axis in S. pneumoniae induced exacerbation of experimental fibrosis. Am.J.Physiol. Lung Cell.Mol.Physiol. 2021;320(3):L377-L392

Buitrago-Molina LE, Pietrek J, Noyan F, Schlue J, Manns MP, Wedemeyer H, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E. Treg-specific IL-2 therapy can reestablish intrahepatic immune regulation in autoimmune hepatitis. J.Autoimmun. 2020;117:

Calabrese F, Schiavon M, Perissinotto E, Lunardi F, Marulli G, Di Gregorio G, Pezzuto F, Edith Vuljan S, Forin E, Wiegmann B, Jonigk D, Warnecke G, Rea F. Organ Care System Lung resulted in lower apoptosis and iNOS expression in donor lungs. Am.J.Transplant. 2020;20(12):3639-3648

Christgen M, Bartels S, van Luttikhuizen JL, Bublitz J, Rieger LU, Christgen H, Stark H, Sander B, Lehmann U, Steinemann D, Derksen PWB, Kreipe H. E-cadherin to P-cadherin switching in lobular breast cancer with tubular elements. Mod.Pathol. 2020;33(12):2483-2498

Christgen M, Gluz O, Harbeck N, Kates RE, Raap M, Christgen H, Clemens M, Malter W, Nuding B, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Stefek A, Krabisch P, Just M, Augustin D, Graeser M, Baehner F, Wuerstlein R, Nitz U, Kreipe H, West German Study Group PlanB Investigators. Differential impact of prognostic parameters in hormone receptor-positive lobular breast cancer. Cancer 2020;126(22):4847-4858

Danov O, Wolff M, Bartel S, Böhlen S, Obernolte H, Wronski S, Jonigk D, Hammer B, Kovacevic D, Reuter S, Krauss-Etschmann S, Sewald K. Cigarette Smoke Affects Dendritic Cell Populations, Epithelial Barrier Function, and the Immune Response to Viral Infection With H1N1. Front.Med.(Lausanne) 2020;7:571003

Derlin T, Jaeger B, Jonigk D, Apel R, Freise J, Shin HO, Weiberg D, Warnecke G, Ross TL, Wester HJ, Seeliger B, Welte T, Bengel FM, Prasse A. Clinical Molecular Imaging of Pulmonary CXCR4 Expression to Predict Outcome of Pirfenidone Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest 2021;159(3):1094-1106

Derlin T, Werner RA, Lafos M, Henkenberens C, von Klot CAJ, Sommerlath Sohns JM, Ross TL, Bengel FM. Neuroendocrine Differentiation and Response to PSMA-Targeted Radioligand Therapy in Advanced Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Retrospective Study. J.Nucl.Med. 2020;61(11):1602-1606

Donnerstag F, Götz F, Dadak M, Raab P, Iglesias EC, Werlein C, Lanfermann H, Jonigk D. Interventional stroke treatment - Is it also safe for arteries? Looking at thrombectomy wall damage through clot histology. Interv.Neuroradiol. 2020;

Donnert M, Elsheikh S, Arce-Rodriguez A, Pawar V, Braubach P, Jonigk D, Haverich A, Weiss S, Müsken M, Häussler S. Targeting bioenergetics is key to counteracting the drug-tolerant state of biofilm-grown bacteria. PLoS Pathog. 2020;16(12):e1009126

Eckermann M, Frohn J, Reichardt M, Osterhoff M, Sprung M, Westermeier F, Tzankov A, Werlein C, Kuhnel M, Jonigk D, Salditt T. 3D virtual pathohistology of lung tissue from Covid-19 patients based on phase contrast X-ray tomography. Elife 2020;9:eLife.60408

Feist H, Hussein K, Stucki-Koch A, Wohlschlaeger J, Hager T, Blöcker T, Heim A. Villitis of unknown etiology and chronic deciduitis are not associated with human papilloma virus and enterovirus infection. Virchows Arch. 2020;477(1):73-81

Gleitz HFE, Dugourd AJF, Leimkühler NB, Snoeren IAM, Fuchs SNR, Menzel S, Ziegler S, Kröger N, Triviai I, Büsche G, Kreipe H, Banjanin B, Pritchard JE, Hoogenboezem R, Bindels EM, Schumacher N, Rose-John S, Elf S, Saez-Rodriguez J, Kramann R, Schneider RK. Increased CXCL4 expression in hematopoietic cells links inflammation and progression of bone marrow fi-

brosis in MPN. Blood 2020;136(18):2051-2064

Greite R, Derlin K, Hensen B, Thorenz A, Rong S, Chen R, Hellms S, Jang MS, Bräsen JH, Meier M, Willenberg I, Immenschuh S, Haller H, Luft FC, Panigrahy D, Hwang SH, Hammock BD, Schebb NH, Gueler F. Early antihypertensive treatment and ischemia-induced acute kidney injury. Am.J.Physiol.Renal Physiol. 2020;319(4):F563-F570

Greunz EM, Lemberger K, Catinaud J, Chenet B, Linke RP, Bräsen JH, Schmitz J, Bertelsen MF. Amyloidosis in Caracals (Caracal caracal). J.Zoo Wildl.Med. 2020;51(1):202-209

Griguolo G, Braso-Maristany F, Gonzalez-Farre B, Pascual T, Chic N, Sauri T, Kates R, Gluz O, Martinez D, Pare L, Tsvetkova V, Pesantez D, Vidal M, Adamo B, Munoz M, Galvan P, Barbera L, Cuatrecasas M, Christgen M, Kreipe H, Monge-Escartin I, Villagrasa P, Soy D, Giarratano T, Dieci MV, Conte P, Harbeck N, Guarneri V, Prat A. ERBB2 mRNA Expression and Response to Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in HER2-Positive Breast Cancer. Cancers (Basel) 2020;12(7):1902

Haake K, Neehus AL, Buchegger T, Kühnel MP, Blank P, Philipp F, Oleaga-Quintas C, Schulz A, Grimley M, Goethe R, Jonigk D, Kalinke U, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Bustamante J, Lachmann N. Patient iPSC-Derived Macrophages to Study Inborn Errors of the IFN-gamma Responsive Pathway. Cells 2020;9(2):

Hacker KS, Jansson K, Pichler J, Salman J, Avsar M, Siemeni T, Knöfel AK, Hoffler K, Gottlieb J, Frühauf J, Werner M, Poyanmehr R, Jonigk D, Balzer MS, Hewicker-Trautwein M, Haverich A, Sommer W, Warnecke G. Delayed non-myeloablative irradiation to induce long-term allograft acceptance in a large animal lung transplantation model. Transpl.Immunol. 2021;65:101350

Hack T, Bertram S, Blair H, Börger V, Büsche G, Denson L, Fruth E, Giebel B, Heidenreich O, Klein-Hitpass L, Kollipara L, Sendker S, Sickmann A, Walter C, von Neuhoff N, Hanenberg H, Reinhardt D, Schneider M, Rasche M. Exposure of Patient-Derived Mesenchymal Stromal Cells to TGFB1 Supports Fibrosis Induction in a Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia Model. Mol.Cancer.Res. 2020;18(10):1603-1612

Hagner M, Albrecht M, Guerra M, Braubach P, Halle O, Zhou-Suckow Z, Butz S, Jonigk D, Hansen G, Schultz C, Dittrich AM, Mall MA. IL-17A from innate and adaptive lymphocytes contributes to inflammation and damage in cystic fibrosis lung disease. Eur.Respir.J. 2020;

Höfer A, Jonigk D, Hartleben B, Verboom M, Hallensleben M, Manns MP, Jaeckel E, Taubert R. Non-invasive screening for subclinical liver graft injury in adults via donor-specific anti-HLA antibodies. Sci.Rep. 2020;10(1):14242

Hofman P, Ilie M, Chamorey E, Brest P, Schiappa R, Nakache V, Antoine M, Barberis M, Begueret H, Bibeau F, Bonnetaud C, Bostrom P, Brousset P, Bubendorf L, Carvalho L, Cathomas G, Cazes A, Chalabreysse L, Chenard MP, Copin MC, Cote JF, Damotte D, de Leval L, Delongova P, Thomas de Montpreville V, de Muret A, Dema A, Dietmaier W, Evert M, Fabre A, Forest F, Foulet A, Garcia S, Garcia-Martos M, Gibault L, Gorkiewicz G, Jonigk D, Gosney J, Hofman A, Kern I, Kerr K, Kossai M, Kriegsmann M, Lassalle S, Long-Mira E, Lupo A, Mamilos A, Matej R, Meilleroux J, Ortiz-Villalon C, Panico L, Panizo A, Papotti M, Pauwels P, Pelosi G, Penault-Llorca F, Pop O, Pote N, Cajal SRY, Sabourin JC, Salmon I, Sajin M, Savic-Prince S, Schildhaus HU, Schirmacher P, Serre I, Shaw E, Sizaret D, Stenzinger A, Stojsic J, Thunnissen E, Timens W, Troncone G, Werlein C, Wolff H, Berthet JP, Benzaquen J, Marquette CH, Hofman V, Calabrese F. Clinical and molecular practice of European thoracic pathology laboratories during the COVID-19 pandemic. The past and the near future. ESMO Open 2021;6(1):100024

Jayaprakash S, Le LTM, Sander B, Golas MM. Expression of the Neural REST/NRSF-SIN3 Transcriptional Corepressor Complex as a Target for Small-Molecule Inhibitors. Mol.Biotechnol. 2021;63(1):53-62

Kanzelmeyer NK, Lerch C, Ahlenstiel-Grunow T, Bräsen JH, Haffner D, Pape L. The role of protocol biopsies after pediatric kidney transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(23):e20522

Kim EL, Sorokin M, Kantelhardt SR, Kalasauskas D, Sprang B, Fauss J, Ringel F, Garazha A, Albert E, Gaifullin N, Hartmann C, Naumann N, Bikar SE, Giese A, Buzdin A. Intratumoral Heterogeneity and Longitudinal Changes in Gene Expression Predict Differential Drug Sensitivity in Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma. Cancers (Basel) 2020;12(2):

Kirchner M, Glade J, Lehmann U, Merkelbach-Bruse S, Hummel M, Lehmann A, Trautmann M, Kumbrink J, Jung A, Dietmaier W, Endris V, Kazdal D, Ploeger C, Evert M, Horst D, Kreipe H, Kirchner T, Wardelmann E, Büttner R, Weichert W, Dietel M, Schirmacher P, Stenzinger A, Pfarr N. NTRK testing: First results of the QuiP-EQA scheme and a comprehensive map of NTRK fusion variants and their diagnostic coverage by targeted RNA-based NGS assays. Genes Chromosomes Cancer 2020;59(8):445-453

Kolberg-Liedtke C, Gluz O, Heinisch F, Feuerhake F, Kreipe H, Clemens M, Nuding B, Malter W, Reimer T, Wuerstlein R, Graeser M, Shak S, Nitz U, Kates R, Christgen M, Harbeck N. Association of TILs with clinical parameters, Recurrence Score(R) results, and prognosis in patients with early HER2-negative breast cancer (BC)-a translational analysis of the prospective WSG PlanB trial. Breast Cancer Res. 2020;22(1):47

Kreimann K, Jang MS, Rong S, Greite R, von Vietinghoff S, Schmitt R, Bräsen JH, Schiffer L, Gerstenberg J, Vijayan V, Dittrich-Breiholz O, Wang L, Karsten CM, Gwinner W, Haller H, Immenschuh S, Gueler F. Ischemia Reperfusion Injury Triggers CXCL13 Release and B-Cell Recruitment After Allogenic Kidney Transplantation. Front.Immunol. 2020;11:

Leimkühler NB, Gleitz HFE, Ronghui L, Snoeren IAM, Fuchs SNR, Nagai JS, Banjanin B, Lam KH, Vogl T, Kuppe C, Stalmann USA, Büsche G, Kreipe H, Gütgemann I, Krebs P, Banz Y, Boor P, Tai EW, Brümmendorf TH, Koschmieder S, Crysandt M, Bindels E, Kramann R, Costa IG, Schneider RK. Heterogeneous bone-marrow stromal progenitors drive myelofibrosis via a druggable alarmin axis. Cell.Stem Cell. 2020;

Mayer U, Schmitz J, Bräsen JH, Pape L. Crescentic glomerulonephritis in children. Pediatr.Nephrol. 2020;35(5):829-842

Mederacke YS, Nienen M, Jarek M, Geffers R, Hupa-Breier K, Babel N, Reinke P, Mederacke I, Rudolf Vondran FW, Jonigk D, Wedemeyer H, Jaeckel E. T cell receptor repertoires within liver allografts are different to those in the peripheral blood. J.Hepatol. 2021;74(5):1167-1175

Mund E, Salem J, Kreipe HH, Hussein K. Clinically latent and autopsy-verified inflammatory disorders and malignant tumours in transplant patients. J.Clin.Pathol. 2020;

Mynarek M, von Hoff K, Pietsch T, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Bison B, Pfister S, Korshunov A, Sharma T, Jaeger N, Ryzhova M, Zheludkova O, Golanov A, Rushing EJ, Hasselblatt M, Koch A, Schüller U, von Deimling A, Sahm F, Sill M, Riemenschneider MJ, Dohmen H, Monoranu CM, Sommer C, Staszewski O, Mawrin C, Schittenhelm J, Brück W, Filipski K, Hartmann C, Meinhardt M, Pietschmann K, Haberler C, Slavc I, Gerber NU, Grotzer M, Benesch M, Schlegel PG, Deinlein F, von Bueren AO, Friedrich C, Juhnke BO, Obrecht D, Fleischhack G, Kwiecien R, Faldum A, Kortmann RD, Kool M, Rutkowski S. Nonmetastatic Medulloblastoma of Early Childhood: Results From the Prospective Clinical Trial HIT-2000 and An Extended Validation Cohort. J.Clin.Oncol. 2020;38(18):2028-2040

Neubert L, Borchert P, Stark H, Hoefer A, Vogel-Claussen J, Warnecke G, Eubel H, Kuenzler P, Kreipe HH, Hoeper MM, Kuehnel M, Jonigk D. Molecular Profiling of Vascular Remodeling in Chronic Pulmonary Disease. Am.J.Pathol. 2020;190(7):1382-1396

Nitz U, Gluz O, Kreipe HH, Christgen M, Kuemmel S, Baehner FL, Shak S, Aktas B, Braun M, Lüdtke-Heckenkamp K, Forstbauer H, Grischke EM, Nuding B, Darsow M, Schumacher C, Krauss K, Malter W, Thill M, Warm M, Wuerstlein R, Kates RE, Harbeck N. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2- trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. Ther.Adv.Med.Oncol. 2020;12:

Noske A, Ammann JU, Wagner DC, Denkert C, Lebeau A, Sinn P, Kreipe HH, Sommer U, Baretton G, Steiger K, Kiechle M, Hieke-Schulz S, Flores M, Roth W, Weichert W. A multicentre analytical comparison study of inter-reader and inter-assay agreement of four programmed death-ligand 1 immunohistochemistry assays for scoring in triple-negative breast cancer. Histopathology 2021;78(4):567-577

Radner M, van Luttikhuizen JL, Bartels S, Bublitz J, Grote I, Rieger L, Christgen H, Stark H, Werlein C, Lafos M, Steinemann D, Lehmann U, Christgen M, Kreipe H. Chromosome 2q gain and epigenetic silencing of GATA3 in microglandular adenosis of the breast. J.Pathol.Clin.Res. 2021;7(3):220-232

Reifenrath J, Janssen HC, Warwas DP, Kietzmann M, Behrens P, Willbold E, Fedchen-

ko M, Angrisani N. Implant-based direction of magnetic nanoporous silica nanoparticles - influence of macrophage depletion and infection. Nanomedicine 2020;30:102289

Roy-Chowdhury E, Brauns N, Helmke A, Nordlohne J, Bräsen JH, Schmitz J, Volkmann J, Fleig SV, Kusche-Vihrog K, Haller H, von Vietinghoff S. Human CD16+ monocytes promote a pro-atherosclerotic endothelial cell phenotype via CX3CR1-CX3CL1 interaction. Cardiovasc.Res. 2020;cvaa234

Schaadt NS, Schönmeyer R, Forestier G, Brieu N, Braubach P, Nekolla K, Meyer-Hermann M, Feuerhake F. Graph-based description of tertiary lymphoid organs at single-cell level. PLoS Comput.Biol. 2020;16(2):e1007385

Schimmel K, Jung M, Foinquinos A, Jose GS, Beaumont J, Bock K, Grote-Levi L, Xiao K, Bar C, Pfanne A, Just A, Zimmer K, Ngoy S, Lopez B, Ravassa S, Samolovac S, Janssen-Peters H, Remke J, Scherf K, Dangwal S, Piccoli MT, Kleemiss F, Kreutzer FP, Kenneweg F, Leonardy J, Hobuss L, Santer L, Do QT, Geffers R, Braesen JH, Schmitz J, Brandenberger C, Muller DN, Wilck N, Kaever V, Bahre H, Batkai S, Fiedler J, Alexander KM, Wertheim BM, Fisch S, Liao R, Diez J, Gonzalez A, Thum T. Natural Compound Library Screening Identifies New Molecules for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. Circulation 2020;141(9):751-767

Schirmer B, Rother T, Bruesch I, Bleich A, Werlein C, Jonigk D, Seifert R, Neumann D. Genetic Deficiency of the Histamine H4-Receptor Reduces Experimental Colorectal Carcinogenesis in Mice. Cancers (Basel) 2020;12(4):E912 [pii]

Schweizer L, Thierfelder F, Thomas C, Soschinski P, Suwala A, Stichel D, Wefers AK, Wessels L, Misch M, Kim HY, Jödicke R, Teichmann D, Kaul D, Kahn J, Bockmayr M, Hasselblatt M, Younsi A, Unterberg A, Knie B, Walter J, Al Safatli D, May SA, Jödicke A, Ntoulias G, Moskopp D, Vajkoczy P, Heppner FL, Capper D, Hartmann W, Hartmann C, von Deimling A, Reuss DE, Schöler A, Koch A. Molecular characterization of CNS paragangliomas identifies cauda equina paragangliomas as a distinct tumor entity. Acta Neuropathol. 2020;140(6):893-906

Sen P, Helmke A, Liao CM, Sorensen-Zender I, Rong S, Bräsen JH, Melk A, Haller H, von Vietinghoff S, Schmitt R. SerpinB2 Regulates Immune Response in Kidney Injury and Aging. J.Am.Soc.Nephrol. 2020;31(5):983-995

Serth J, Peters I, Dubrowinskaja N, Reese C, Albrecht K, Klintschar M, Lafos M, Grote A, Becker A, Hennenlotter J, Stenzl A, Tezval H, Kuczyk MA. Age-, tumor-, and metastatic tissue-associated DNA hypermethylation of a T-box brain 1 locus in human kidney tissue. Clin.Epigenetics 2020;12(1):33

Sievers P, Sill M, Blume C, Tauziede-Espariat A, Schrimpf D, Stichel D, Reuss DE, Dogan H, Hartmann C, Mawrin C, Hasselblatt M, Stummer W, Schick U, Hench J, Frank S, Ketter R, Schweizer L, Schittenhelm J, Puget S, Brandner S, Jaunmuktane Z, Küsters B, Abdullaev Z, Pekmezci M, Snuderl M, Ratliff M, Herold-Mende C, Unterberg A, Aldape K, Ellison DW, Wesseling P, Reifenberger G, Wick W, Perry A, Varlet P, Pfister SM, Jones DTW, von Deimling A, Sahm F, German Consortium"Aggressive Meningiomas". Clear cell meningiomas are defined by a highly distinct DNA methylation profile and mutations in SMARCE1. Acta Neuropathol. 2021;141(2):281-290

Sieweke JT, Akin M, Stetskamp S, Riehle C, Jonigk D, Flierl U, Pfeffer TJ, Hirsch V, Dutzmann J, Hoeper MM, Kühn C, Bauersachs J, Schäfer A. Mechanical circulatory support in refractory cardiogenic shock due to influenza virus-related myocarditis. Eur.Respir.J. 2020;56(3):2000925

Slabik C, Kalbarczyk M, Danisch S, Zeidler R, Klawonn F, Volk V, Krönke N, Feuerhake F, Ferreira de Figueiredo C, Blasczyk R, Olbrich H, Theobald SJ, Schneider A, Ganser A, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Hammerschmidt W, Stripecke R. CAR-T Cells Targeting Epstein-Barr Virus gp350 Validated in a Humanized Mouse Model of EBV Infection and Lymphoproliferative Disease. Mol.Ther.Oncolytics 2020;18:504-524

Stauss RD, Grosse GM, Neubert L, Falk CS, Jonigk D, Kühnel MP, Gabriel MM, Schuppner R, Lichtinghagen R, Wilhelmi M, Weissenborn K, Schrimpf C. Distinct systemic cytokine networks in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Sci.Rep. 2020;10(1):21963

Struck AK, Klotz D, Hülskötter K, Wohlsein P, Schmitz J, Bräsen JH, Distl O. Complex segregation analysis of familial amyloidosis in Oriental shorthair cats. Vet.J. 2020;265:105552

Struck JP, Kramer MW, Katzendorn O, Hupe MC, Ozimek T, Hennig MJP, Wiessmeyer JR,

von Klot CAJ, Kuczyk MA, Kreipe HH, Merseburger AS, Perner S, Dressler FF. Bicentric Retrospective Analysis of en Bloc Resection and Muscularis Mucosae Detection Rate in Non-Muscle Invasive Bladder Tumors: A Real-World Scenario. Adv.Ther. 2021;38(1):258-267

Suwala AK, Stichel D, Schrimpf D, Kloor M, Wefers AK, Reinhardt A, Maas SLN, Kratz CP, Schweizer L, Hasselblatt M, Snuderl M, Abedalthagafi MSJ, Abdullaev Z, Monoranu CM, Bergmann M, Pekrun A, Freyschlag C, Aronica E, Kramm CM, Hinz F, Sievers P, Korshunov A, Kool M, Pfister SM, Sturm D, Jones DTW, Wick W, Unterberg A, Hartmann C, Dodgshun A, Tabori U, Wesseling P, Sahm F, von Deimling A, Reuss DE. Primary mismatch repair deficient IDH-mutant astrocytoma (PMMRDIA) is a distinct type with a poor prognosis. Acta Neuropathol. 2021;141(1):85-100

Szepes M, Melchert A, Dahlmann J, Hegermann J, Werlein C, Jonigk D, Haverich A, Martin U, Olmer R, Gruh I. Dual Function of iPSC-Derived Pericyte-Like Cells in Vascularization and Fibrosis-Related Cardiac Tissue Remodeling In Vitro. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(23):8947

Tumpara S, Martinez-Delgado B, Gomez-Mariano G, Liu B, DeLuca DS, Korenbaum E, Jonigk D, Jugert F, Wurm FM, Wurm MJ, Welte T, Janciauskiene S. The Delivery of alpha1-Antitrypsin Therapy Through Transepidermal Route: Worthwhile to Explore. Front.Pharmacol. 2020;11:983

Uecker M, Lehmann U, Braubach P, Schukfeh N, Madadi-Sanjani O, Ure BM, Petersen C, Kuebler JF. Choledochal Cysts Resected during Childhood Show No Mutations of KRAS and BRAF as Early Markers of Malignancy in Cholangiocytes. Eur.J.Pediatr.Surg. 2021;31(1):20-24

Verleden SE, Kirby M, Everaerts S, Vanstapel A, McDonough JE, Verbeken EK, Braubach P, Boone MN, Aslam D, Verschakelen J, Ceulemans LJ, Neyrinck AP, Van Raemdonck DE, Vos R, Decramer M, Hackett TL, Hogg JC, Janssens W, Verleden GM, Vanaudenaerde BM. Small airway loss in the physiologically ageing lung: a cross-sectional study in unused donor lungs. Lancet Respir.Med. 2021;9(2):167-174

Verleden SE, Vanstapel A, De Sadeleer L, Weynand B, Boone M, Verbeken E, Piloni D, Van Raemdonck D, Ackermann M, Jonigk DD, Verschakelen J, Wuyts WA. Quantitative analysis of airway obstruction in lymphangioleiomyomatosis. Eur.Respir.J. 2020;56(1):

Viereck J, Bührke A, Foinquinos A, Chatterjee S, Kleeberger JA, Xiao K, Janssen-Peters H, Batkai S, Ramanujam D, Kraft T, Cebotari S, Gueler F, Beyer AM, Schmitz J, Bräsen JH, Schmitto JD, Gyöngyösi M, Löser A, Hirt MN, Eschenhagen T, Engelhardt S, Bär C, Thum T. Targeting muscle-enriched long non-coding RNA H19 reverses pathological cardiac hypertrophy. Eur.Heart J. 2020;41(36):3462-3474

Volk V, Theobald SJ, Danisch S, Khailaie S, Kalbarczyk M, Schneider A, Bialek-Waldmann J, Krönke N, Deng Y, Eiz-Vesper B, Dragon AC, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Keck J, Meyer-Hermann M, Klawonn F, Hammerschmidt W, Delecluse HJ, Münz C, Feuerhake F, Stripecke R. PD-1 Blockade Aggravates Epstein-Barr Virus(+) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Humanized Mice Resulting in Central Nervous System Involvement and CD4(+) T Cell Dysregulations. Front.Oncol. 2021;10:614876

Watermann C, Pasternack H, Idel C, Ribbat-Idel J, Brägelmann J, Kuppler P, Offermann A, Jonigk D, Kühnel MP, Schröck A, Dreyer E, Rosero C, Nathansen J, Dubrovska A, Tharun L, Kirfel J, Wollenberg B, Perner S, Krupar R. Recurrent HNSCC Harbor an Immunosuppressive Tumor Immune Microenvironment Suggesting Successful Tumor Immune Evasion. Clin.Cancer Res. 2021;27(2):632-644

Weissinger EM, Metzger J, Schleuning M, Schmid C, Messinger D, Beutel G, Wagner-Drouet EM, Schetelig J, Baurmann H, Rank A, Stolzl F, Schäfer-Eckart K, Westphal K, Bethge W, von Harsdorf S, Bunjes DW, Heidenreich D, Klein S, Holler E, Kreipe HH, Jonigk D, Türüchanow I, Raad J, Papkalla A, von der Leyen H, Hambach L, Hamwi I, Ehrlich S, Krauter J, Stadler M, Ganser A. A multicenter prospective, randomized, placebo-controlled phase II/III trial for preemptive acute graft-versus-host disease therapy. Leukemia 2020;

Willers M, Ulas T, Völlger L, Vogl T, Heinemann AS, Pirr S, Pagel J, Fehlhaber B, Halle O, Schöning J, Schreek S, Löber U, Essex M, Hombach P, Graspeuntner S, Basic M, Bleich A, Cloppenborg-Schmidt K, Künzel S, Jonigk D, Rupp J, Hansen G, Förster R, Baines JF, Härtel C, Schultze JL, Forslund SK, Roth J, Viemann D. S100A8 and S100A9 are Important for Postnatal Development of Gut Micro-

biota and Immune System in Mice and Infants. Gastroenterology 2020;159(6):2130-2145.e5

Yerabolu D, Weiss A, Kojonazarov B, Boehm M, Schlueter BC, Ruppert C, Günther A, Jonigk D, Grimminger F, Ghofrani HA, Seeger W, Weissmann N, Schermuly RT. Targeting Jak-Stat Signaling in Experimental Pulmonary Hypertension. Am.J.Respir.Cell Mol.Biol. 2021;64(1):100-114

Yuzefovych Y, Valdivia E, Rong S, Hack F, Rother T, Schmitz J, Bräsen JH, Wedekind D, Moers C, Wenzel N, Gueler F, Blasczyk R, Figueiredo C. Genetic Engineering of the Kidney to Permanently Silence MHC Transcripts During ex vivo Organ Perfusion. Front.Immunol. 2020;11:265

Übersichtsarbeiten

Saborowski A, Lehmann U, Vogel A. FGFR inhibitors in cholangiocarcinoma: what's now and what's next?. Ther.Adv.Med.Oncol. 2020;12:

Verleden SE, Braubach P, Kuehnel M, Dickgreber N, Brouwer E, Tittmann P, Laenger F, Jonigk D. Molecular approach to the classification of chronic fibrosing lung disease-there and back again. Virchows Arch. 2021;478(1):89-99

Abstracts

2020 wurde 1 Abstract publiziert.

Promotionen

Abbetmeier-Basse M (Dr. med.): ZNS-Invasion durch Meningeome als prognostischer Marker.

Abraham LM (Dr. med. dent.): Retrospektive Auswertung von Obduktionsbefunden bei Patienten mit lymphoiden Neoplasien.

Lippmann T (Dr. med.): Fluoreszenz in situ Hybridisierung in der Infektionsdiagnostik an Formalin-fixiertem Gewebe.

Persing S (Dr. med.): Nachweis resistenzvermittelnder Mutationen in Metastasen und im Blut von Bronchial- und Mammakarzinompatienten.

Salim M (Dr. med.): Distribution, frequency and function of mutations in theTET2gene in myeloid neoplasms.

Schaumann NM (Dr. med.): Untersuchungen zur Interobserver-Konkordanz bei der histologischen Graduierung lobulärer Läsionen der Mamma.

Schenk MK (Dr. med. dent.): Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zur Untersuchung von Wachstumsrezeptor-Genen in Speicheldrüsenkarzinomen.

Schulze W, Martin L (Dr. med.): Subtypisierung und Analyse der räumlichen Verteilung von Makrophagen und Mikroglia im Gewebekontext von IDH1 (R132H) mutierten Glioblastomen.

Wehling J (Dr. med.): Vergleichende Analyse von in CRISTAL und Paraffin eingebetteten Proben für die histologische und molekularpathologische Untersuchung von humanen Lungenproben.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baier, Claas (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Deutschland, Mitglied

Institut für Rechtsmedizin

Direktor: Prof. Dr. Michael Klintschar
Tel.: 0511-532 4570 • E-Mail: rechtsmedizin@mh-hannover.de

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Sudden Infant Death Syndrome: Genetic and immunological implications
» Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr.)

Fortführung Projekt Kinderschutzambulanz
» Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr.)

Projekt Kinderschutzambulanz.
» Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr.)

RIGHTS OF VICTIMS OF SURVIVED BODILY HARM: IMPROVED ACCESS TO CLINICAL FORENSIC EXAMINATIONS â RiVi
» Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr.)

Verfahrensanleitung zur Verletzungsdokumentation / Spurensicherung von Gewaltopfern im Netzwerk
» Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Bolte K, Dziadosz M, Kono N, Vennemann B, Klintschar M, Teske J. Determination of drugs in exhumed liver and brain tissue after over 9 years of burial by liquid chromatography-tandem mass spectrometry-Part 1: Cardiovascular drugs. Drug Test.Anal. 2021;13(3):595-603

Kerbacher S, Pfeifer M, Riener-Hofer R, Berzlanovich A, Eogan M, Galic Mihic A, Haring G, Hejna P, Höller J, Hostiuc S, Klintschar M, Kovac P, Krauskopf A, Leski S, Malacka M, Schwark T, Sprenger H, Verzeletti A, Vieira DN, Wolf S, Yen K. Overview of clinical forensic services in various countries of the European Union. Forensic.Sci.Res. 2019;5(1):74-84

Meissner L, Schürmann P, Dörk T, Hagemeier L, Klintschar M. Genetic association study of fatal pulmonary embolism. Int.J.Legal Med. 2021;135(1):143-151

Rosenberger W, Schuchardt S, Hebisch R, Hartwig A, MAK Comission. Triphenylphosphat, isopropyliert (isopropylierte Phenylphosphate, IPPhP) – Bestimmung von isopropylierten Phenylphosphaten in der Luft am Arbeitsplatz mittels Gaschromatographie (GC-MS). MAK Collect Occup Health Saf 2020;5(3):Doc063

Savov P, Budde S, Tsamassiotis S, Windhagen H, Klintschar M, Ettinger M. Three-dimensional templating in hip arthroplasty: the basis for template-directed instrumentation?. Arch. Orthop.Trauma.Surg. 2020;140(6):827-833

Schmidt N, Schücker K, Krause I, Dörk T, Klintschar M, Hummel S. Genome-wide SNP typing of ancient DNA: Determination of hair and eye color of Bronze Age humans from their skeletal remains. Am.J.Phys.Anthropol. 2020;172(1):99-109

Serth J, Peters I, Dubrowinskaja N, Reese C, Albrecht K, Klintschar M, Lafos M, Grote A, Becker A, Hennenlotter J, Stenzl A, Tezval H, Kuczyk MA. Age-, tumor-, and metastatic tissue-associated DNA hypermethylation of a T-box brain 1 locus in human kidney tissue. Clin.Epigenetics 2020;12(1):33

Promotionen

Kiunka, Iris EC (Dr. med.): Retrospektive Analyse privat veranlasster Obduktionen am Institut für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover der Jahre 1978 – 2012.

Strampe H (Dr. med.): Tödliche Verkehrsunfälle im Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover im Untersuchungszeitraum 2006–2010.

Supernak, Victoria IS (Dr. med. dent.): Retrospektive Analyse iatrogener Todesfälle im Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover von 2006-2010 [Auftraggeber StA Hannover].

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Klintschar, Michael (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin, Deutschland, Schatzmeister.

Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung

Direktor: Prof. Dr. Jürgen Borlak

Tel.: 0511-532 7250 • E-Mail: Borlak.Juergen@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pharmako-und-toxikogenomikforschung

Keywords: Pharmakologie, Toxikologie, Genomik, Proteomik, Pharmakogenetik, Lebendzell-Bildgebung, Biomarker für Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten, arzneimittel-induzierte Leberschäden, arzneimittel-induzierte Kardiotoxizität, Leberkrebs, Lungenkrebs, Translationsforschung, pflanzliche Arzneimittel

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 von 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 zur Überwachung der Sicherheit und 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 MALDI-TOF sowie ESI-MS/MS durchgeführt. Um Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und therapeutischen Zielproteinen sichtbar zu machen, werden neue Verfahren der molekularen Bildgebung eingesetzt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Untersuchungen zu der hepatoprotektiven Wirkung von Petasinen

Petadolex, ein Petasites hybridus (Pestwurz)-Extrakt, wird in der Migräne-Prävention bei Erwachsenen eingesetzt. Wesentliche Inhaltsstoffe des Extraktes sind Sesquiterpen-artige Kohlenwasserstoffe der Petasine und Furanopetasine. In verschiedenen präklinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Pestwurz-Extrakte spasmolytische, entzündungshemmende und analgetische Eigenschaften aufweisen. Darüber hinaus wurde in unabhängigen, randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudien eine signifikante Verringerung der Häufigkeit von Migräneattacken beobachtet.

Eine am Institut durchgeführte Studie belegt, dass Petasine dosisabhängig die Transkription des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) reprimieren (Abb. 1;2). Der Mechanismus der durch Petasine verursachten Hemmung einer CGRP-Transkription und des alternativen Spleißens war jedoch unbekannt. So wird das kodierte Protein in einer Vielzahl von Geweben exprimiert, einschließlich den menschlichen Hepatozyten [1], insbesondere aber in Neuronen im zentralen und peripheren Nervensystem [2].

Das CGRP bindet an den CLR Rezeptor und stimuliert unter Beteiligung der Rezeptor assoziierten Proteine RAMP1 und RCP dessen Aktivierung. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass CGRP an der Entwicklung neurogener Entzündungen und neuropathischer Schmerzen beteiligt ist. Insbesondere vermittelt CGRP die nozizeptive Übertragung von

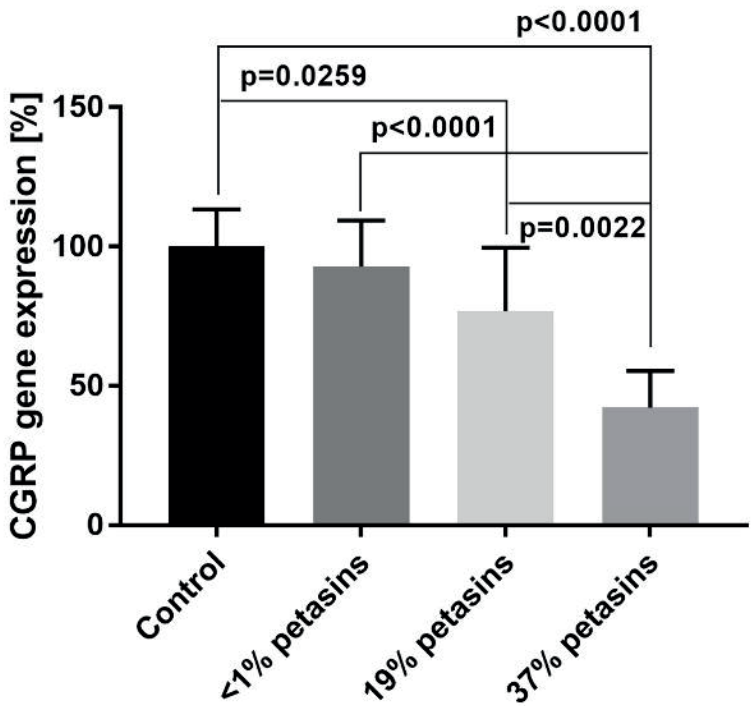


Abb. 1: Dosisabhängige Hemmung der Expression des CGRP durch Petasine; es besteht eine nahezu lineare Beziehung in der Repression der CGRP-Transkripte in Kulturen menschlicher Hepatozyten.

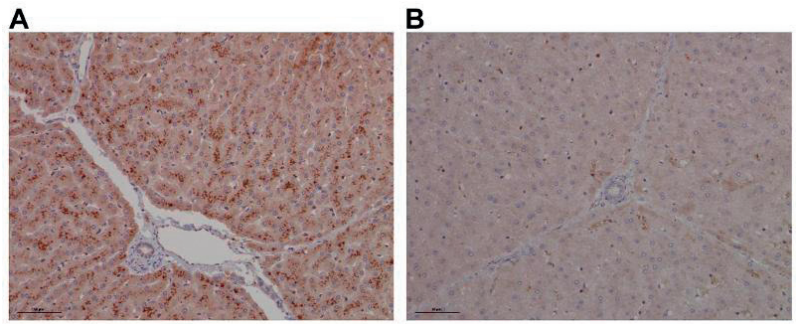


Abb. 2: Petadolex hemmt die CGRP Expression in der Leber. Die Abbildung zeigt die immunhistochemische Färbung des CGRP Proteins in (A) Kontroll- und in (B) mit Petadolex behandelten Tieren nach 28-tägiger Dosierung.

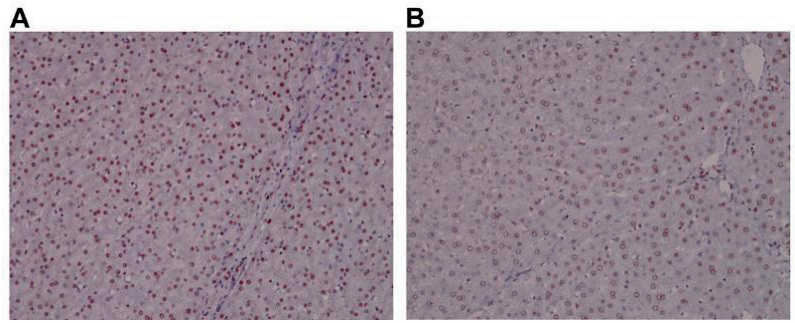


Abb. 3: Petadolex hemmt die hepatische Expression des Splicing Faktors SRSF6. Die Abbildung zeigt die immunhistochemische Färbung des SRSF6 Proteins in (A) Kontroll- und in (B) mit Petadolex behandelten Tieren nach 28-tägiger Dosierung.

Schmerzsignalen [3]. Genetische Untersuchungen belegen einen einzigartigen Mechanismus einer dosisabhängigen Hemmung des alternativen Splicing des Calcitonin-Gens, ohne dabei selbst die Calcitonin-Transkription zu reprimieren, sodass neben der antiinflammatorischen und spasmolytischen Wirkung die Hemmung der CGRP-Synthese durch Petadolex die bisherige Anwendung in der Migräneprophylaxe begründet. Darüber hinaus verhindern Petasine die Freisetzung des CGRP aus Vesikeln nozizeptiver, sensorischer Neuronen. Die Aktivierung von Primärafferenzen wird durch Depolarisierung Kalzium-abhängiger TRP-Ionenkanäle unterbrochen. Da das CGRP in der Pathogenese der Migräne eine zentrale Rolle spielt, ist die Unterdrückung des CGRP-Signalwegs ein wesentliches Therapieziel [4-6]. So konnte gezeigt werden, dass eine CGRP-Infusion bei Patienten zu migräneartigen Kopfschmerzen führt [7-10].

Der Mechanismus einer durch Petasine verursachten Hemmung der CGRP-Transkription konnte geklärt werden. Petasine hemmen den Splicing Faktor SRSF6, weshalb die CGRP Messenger RNA nicht gebildet wird (Abb. 3). CGRP ist ein "multi-tasking" Protein, und neben seiner Funktion als vasoaktives Peptid und in der Schmerzübertragung belegen neuere Untersuchungen eine hepatoprotektive Wirkung in der cholestatischen Lebererkrankung. So konnte in CGRP knock-out Mäusen gezeigt werden, dass Serummarker einer Cholestase nach einer Gallengangsobstruktion signifikant reduziert waren; ebenfalls konnte die Entstehung einer Fibrose verhindert werden [11].

Das Ziel unserer Studie ist, im Rattenmodell eine hepatoprotektive Wirkung in der cholestatischen Lebererkrankung mittels Hemmung des parakrinen CGRP-Signaling durch Petasine zu belegen. Es wird erwartet, dass die Gabe von Petasinextrakten die intrahepatische Cholestase verringert oder verzögert. Darüber hinaus belegen erste Untersuchungen, dass das CGRP Signaling eine zentrale Rolle in der Entstehung und Progression der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und der primär biliären Cholangitis (PBC) spielt [11-12]. Gemeinsam mit der Klinik für Gastroenterologie werden in Blutproben von Patienten CGRP Spiegel untersucht, um potentielle neue Therapieoptionen zu erschließen. Zudem eröffnet sich die Möglichkeit, mittels Bestimmung der CGRP Spiegel einen serologischen Marker für die PSC zu entwickeln.

Referenzen

1. Bracq S, Clement B, Pidoux E, Moukhtar MS and Jullienne A (1994) CGRP is Expressed in Primary Cultures of Human Hepatocytes and in Normal Liver. FEBS Lett. 351, 63-66.
2. Schuster NM and Rapoport AM (2016) New Strategies for the Treatment and Prevention of Primary Headache Disorders. Nat. Rev. Neurol. 12, 635-650.
3. Iyengar S, Ossipov MH and Johnson KW (2017) The Role of Calcitonin Gene-Related Peptide in Peripheral and Central Pain Mechanisms Including Migraine. Pain 158, 543-559.
4. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Jansen-Olesen I and Olesen J (2000) Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. Neurology. 55, 1335-1340.
5. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E, Vigneri S, Edvinsson L, Maassen Van Den Brink A, European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS) (2017) Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. J Headache Pain. 18, 96.
6. Paul L Durham PL (2006) Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. Headache 46 (Suppl 1), S3-8.
7. Guo S, Christensen AF, Liu ML, Janjooa BN, Olesen J and Ashina M (2017) Calcitonin gene-related peptide induced migraine attacks in patients with and without familial aggregation of migraine. Cephalalgia. 37, 114-124.
8. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J and Ashina M (2010) Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. Cephalalgia. 30, 1179-1186.
9. Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Jensen RH and Ashina M (2018) Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 75, 1187-1197.
10. Totzeck A and Diener D (2016) Migräne. In: Kopfschmerzen. Pathophysiologie – Klinik – Diagnostik – Therapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. page 71.
11. Wan Y, Ceci L, Wu N, Zhou T, Chen L, Venter J, Francis H, Bernuzzi F, Invernizzi P, Kyritsi K, Baker P, Huang Q, Wu C, Sybenga A, Alpini G, Meng F and Glaser S (2019) Knockout of α-calcitonin gene-related peptide attenuates cholestatic liver injury by differentially regulating cellular senescence of hepatic stellate cells and cholangiocytes. Lab Invest. 99, 764-776.
12. Haisma SM, Weersma RK, Joosse ME, de Koning BAE, de Meij T, Koot BGP, Wolters V, Norbruis O, Daly MJ, Stevens C, Xavier RJ, Koskela J, Rivas MA, Visschedijk MC, Verkade HJ, Barbieri R, Jansen DBH, Festen EAM, van Rheenen PF and van Diemen CC (2021) Exome sequencing in patient-parent trios suggests new candidate genes for early-onset primary sclerosing cholangitis. Liver Int. 41, 1044– 1057.

Abb. 4: Referenzen

» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Weber & Weber GmbH & Co. KG

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Adverse Outcome Pathway (AOP) for inflammation mediated liver injury

» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Korea Institute of Toxicology

Cardiotoxicity of the antibiotic GLPG1492 and repurposing studies for the indication hepatocellular carcinoma
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Galapagos SASU

Effects of flupirtine maleate and flupirtine mesilate on hepatic glutathione homeostasis, mitochondrial ATP synthesis and liver transaminases
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Aspire Pharma Limited

Molecular toxicology studies on the safety of a new drug (COR003) for the treatment of Cushing's syndrome
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Strongbridge Biopharma plc

Nachweis der anti-inflammatorischen Wirkung des Therapeutikums ATROSIA in mononukleären Zellen des peripheren Bluts (PBMC)
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Weber & Weber GmbH & Co. KG

Bioinformatorische Analysen onkogenomischer Datensätze und Entwicklung KI-basierter Algorithmen für eine personalisierte Arzneimitteltherapie
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.)

Bioinformatorische Auswertung präklinischer und klinischer Daten zu Arzneimittel-induzierten Hepatitiden einschließlich der Entwicklung einer KI-basierten digitalen Pathologie
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.)

Doxorubicin-induzierte Kardiomyopathie
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.)

Entwicklung neuer Therapien nach akuter Arzneimittel-induzierter Leberschädigung
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.)

Evaluierung von prediktiven miRNA Biomarkern für die Immuntherapie des Adenokarzinoms der Lunge
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.)

Findung neuer Therapie-Targets zur Behandlung des Lungenkrebs mittels Kinome-Screening von Tyrosin- und Serin/Threonin-Kinasen
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.)

Präklinische und klinische Datenanalysen der Arzneimittel-induzierten Leberschädigung
» Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Selvaraj S, Oh JH, Borlak J. An adverse outcome pathway for immune-mediated and allergic hepatitis: a case study with the NSAID diclofenac. Arch.Toxicol. 2020;94(8):2733-2748

Zhu J, Muskhelishvili L, Tong W, Borlak J, Chen M. Cancer genomics predicts disease relapse and therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy of hormone sensitive breast cancers. Sci.Rep. 2020;10(1):8188

Übersichtsarbeiten

Zhong S, Golpon H, Zardo P, Borlak J. miRNAs in lung cancer. A systematic review identifies predictive and prognostic miRNA candidates for precision medicine in lung cancer. Transl.Res. 2020;

Promotionen

Marienhagen, Ulrich DK (Dr. med.): Treatment of cyclosporine induced hypertension: results from a long-term observational study

using different antihypertensive medications.

Stipendien

cand. med. Lu Liu: Stipendium des Hunan Cancer Hospital, First Affiliated Hospital of the China Medical University

cand. med. Meng He: Fellowship der Chinesischen Regierung (China Scholarship Council Program)

cand. med. Shen Zhong: Fellowship der Chinesischen Regierung (China Scholarship Council Program)

cand. med. Shifang Tang: Fellowship der Chinesischen Regierung (China Scholarship Council Program)

cand. med. Zijiao Tang: Stipendium der Dalian Medical University, Laioning, China

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Borlak, Jürgen (Prof. Dr.): Management Committee der COST Action CA17112 'Prospective European Drug-induced Liver Injury Network' (PRO-EURO-DILI-NET), Deutschland, Mitglied; Scientific Advisory Board of the Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Spanien, Beirat; Scientific Advisory Board of the Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research (NCTR), an Institute of the US Food and Drug Administration (FDA), Vereinigte Staaten von Amerika, Beirat

Institut für Klinische Pharmakologie

Direktor: Prof. Dr. Dirk Stichtenoth

Tel.: 0511-532 2820 • E-Mail: Stichtenoth.Dirk@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-der-mhh/institut-fuer-klinische-pharmakologie

Keywords: Keywords: Klinische Forschung, klinische Studien, Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), (Pharmako-)Vigilanz

Forschungsprofil

Das Institut für Klinische Pharmakologie realisiert Investigator-initiierte klinisch-pharmakologische Studien und erfüllt innerhalb der MHH bereichsübergreifende Schnittstellenfunktionen bei der Planung und Durchführung klinischer Studien.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Pharmakovigilanz-intern

» Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.)

Antibiotic Stewardship (ABS)

» Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.)

Interdisziplinäre alterstraumatologische Visite

» Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.)

Doppelverordnungen in der internistischen Notaufnahme

» Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.)

Arzneimittel-Therapie - Informations-System

» Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen (KVN)

BI- EMPATROPHY

» Projektleitung: Engeli, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Pharmakovigilanz-extern

» Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: PROFIL Institut für Stoffwechselforschung GmbH

Zusammenarbeit bei der Arzneimittelberatung von Versicherten und Ärzten

» Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: KKH Kaufmännische Krankenkasse

Originalpublikationen

Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, Staude H, Verboom M, Schröder C, Sabau R, Grosshennig A, Pape L. Steering Transplant Immunosuppression by Measuring Virus-Specific T Cell Levels: The Randomized, Controlled IVIST Trial. J.Am.Soc.Nephrol. 2021;32(2):502-516

Heck J, Ranker A, Wranke A, Kano L, Macke C, Rademacher J, Stichtenoth DO, Krause

O. Die interdisziplinäre alterstraumatologische Visite : Empfehlungen für den Klinikalltag. Unfallchirurg 2021;124(2):138-145

Hein M, Chobanyan-Jürgens K, Tegtbur U, Engeli S, Jordan J, Haufe S. Effect of normobaric hypoxic exercise on blood pressure in old individuals. Eur.J.Appl.Physiol. 2021;31(6):789-797

Schulte B, Wübbolding M, Marra F, Port K, Manns MP, Back D, Cornberg M, Stichtenoth DO, Höner Zu Siederdissen C, Maasoumy B. Frequency of Potential Drug-Drug Interactions in the Changing Field of HCV Therapy. Open Forum.Infect.Dis. 2020;7(2):ofaa040

Übersichtsarbeiten

May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. Ther.Adv.Endocrinol.Metab. 2020;11:

Seifert J, Heck J, Eckermann G, Singer M, Bleich S, Grohmann R, Toto S. Psychopharmakotherapie in Zeiten der COVID-19-Pandemie. Nervenarzt 2020;91(7):604-610

Promotionen

Hansen AB (Dr. med. dent.): Auswirkungen gewichtsreduzierender Operationen auf adipositasassoziierte Erkrankungen und deren Pharmakotherapie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr.): Arzneimittelbeirat der MHH, Deutschland, Vorsitzender; Editorial Board International Journal of Clinical Pharmacology, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Niedersachsen, Deutschland, Stellvertretende/r Vorsitzende/r; Sektion IV des Senats der MHH, Deutschland, Vorsitzender;

Institut für Pharmakologie

Direktor: Prof. Dr. Roland Seifert

Tel.: 0511-532 2805 • E-Mail: Seifert.Roland@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/pharmakologie

Keywords: Nicht-kanonische zyklische Nukleotide, Funktionen zyklischer Nukleotide in Infektionen und im Immunsystem, Histamin-H4-Rezeptor

Forschungsprofil

Die übergeordnete Forschungsrichtung des Instituts für Pharmakologie ist die molekulare und pathophysiologische Analyse von Signaltransduktionsvorgängen. Die Untersuchungen haben den Schwerpunkt bei folgenden Erkrankungen:

Immunologische Erkrankungen:

» Colitis ulcerosa, M. Crohn

Bakterielle Infektionen:

» P. aeruginosa-Infektionen

Tumorerkrankungen:

» Mammakarzinom, Colonkarzinom, Kopf-/Halstumoren

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Apoptotic and anti-proliferative effect of guanosine and guanosine derivatives in HuT-78 T lymphoma cells

» Projektleitung: Schneider, Erich (Prof. Dr.)

Inhibition of proliferation of mammary carcinoma cell lines by cyclic purine and pyrimidine nucleotides

» Projektleitung: Wolter, Sabine (Dr.)

Structural determinants of substrate selectivity of nucleotidyl cyclases

» Projektleitung: Schirmer, Bastian (Dr.)

Originalpublikationen

Chaturvedi A, Goparaju R, Gupta C, Weder J, Klünemann T, Araujo Cruz MM, Kloos A, Goerlich K, Schottmann R, Othman B, Struys EA, Bähre H, Grote-Koska D, Brand K, Ganser A, Preller M, Heuser M. In vivo efficacy of mutant IDH1 inhibitor HMS-101 and structural resolution of distinct binding site. Leukemia 2020;34(2):416-426

Costamagna D, Duelen R, Penna F, Neumann D, Costelli P, Sampaolesi M. Interleukin-4 administration improves muscle function, adult myogenesis, and lifespan of colon carcinoma-bearing mice. J.Cachexia Sarcopenia Muscle 2020;11(3):783-801

de Araujo LS, Pessler K, Sühs KW, Novoselova N, Klawonn F, Kuhn M, Kaever V, Müller-Vahl K, Trebst C, Skripuletz T, Stangel M, Pessler F. Phosphatidylcholine PC ae C44:6 in cerebrospinal fluid is a sensitive biomarker for bacterial meningitis. J.Transl.Med. 2020;18(1):9

Gibhardt J, Heidemann JL, Bremenkamp R, Rosenberg J, Seifert R, Kaever V, Ficner R, Commichau FM. An extracytoplasmic protein and a moonlighting enzyme modulate synthesis of c-di-AMP in Listeria monocytogenes. Environ.Microbiol. 2020;22(7):2771-2791

Latoscha A, Drexler DJ, Al-Bassam MM, Bandera AM, Kaever V, Findlay KC, Witte G, Tschowri N. c-di-AMP hydrolysis by the phosphodiesterase AtaC promotes differentiation of multicellular bacteria. Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(13):7392-7400

Liu Y, Lee C, Li F, Trcek J, Bähre H, Guo RT, Chen CC, Chernobrovkin A, Zubarev R, Römling U. A Cyclic di-GMP Network Is Present in Gram-Positive Streptococcus and Gram-Negative Proteus Species. ACS Infect.Dis. 2020;6(10):2672-2687

Schäfer H, Beckert B, Frese CK, Steinchen W, Nuss AM, Beckstette M, Hantke I, Driller K, Sudzinova P, Krasny L, Kaever V, Dersch P, Bange G, Wilson DN, Turgay K. The alarmones (p)ppGpp are part of the heat shock response of Bacillus subtilis. PLoS Genet. 2020;16(3):e1008275

Schimmel K, Jung M, Foinquinos A, Jose GS, Beaumont J, Bock K, Grote-Levi L, Xiao K, Bar C, Pfanne A, Just A, Zimmer K, Ngoy S, Lopez B, Ravassa S, Samolovac S, Janssen-Peters H, Remke J, Scherf K, Dangwal S, Piccoli MT, Kleemiss F, Kreutzer FP, Kenneweg F, Leonardy J, Hobuss L, Santer L, Do QT, Geffers R, Braesen JH, Schmitz J, Brandenberger C, Muller DN, Wilck N, Kaever V, Bahre H, Batkai S, Fiedler J, Alexander KM, Wertheim BM, Fisch S, Liao R, Diez J, Gonzalez A, Thum T. Natural Compound Library Screening Identifies New Molecules for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. Circulation 2020;141(9):751-767

Schirmer B, Lindemann L, Bittkau KS, Isaev R, Bösche D, Juchem M, Seifert R, Neumann D. Mouse Colonic Epithelial Cells Functionally Express the Histamine H4 Receptor. J.Pharmacol.Exp.Ther. 2020;373(2):167-174

Schirmer B, Rother T, Bruesch I, Bleich A, Werlein C, Jonigk D, Seifert R, Neumann D. Genetic Deficiency of the Histamine H4-Receptor Reduces Experimental Colorectal Carcinogenesis in Mice. Cancers (Basel) 2020;12(4):E912 [pii]

Schneider EH, Hofmeister O, Kälble S, Seifert R. Apoptotic and anti-proliferative effect of guanosine and guanosine derivatives in HuT-78 T lymphoma cells. Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 2020;393(7):1251-1267

Thibeaux R, Soupe-Gilbert ME, Kainiu M, Girault D, Bierque E, Fernandes J, Bahre H, Douyere A, Eskenazi N, Vinh J, Picardeau M, Goarant C. The zoonotic pathogen Leptospira interrogans mitigates environmental stress through cyclic-di-GMP-controlled biofilm production. NPJ Biofilms Microbiomes 2020;6(1):24

Thöming JG, Tomasch J, Preusse M, Koska M, Grahl N, Pohl S, Willger SD, Kaever V, Müsken M, Häussler S. Parallel evolutionary paths to produce more than one Pseudomonas aeruginosa biofilm phenotype. NPJ Biofilms Microbiomes 2020;6:2

Wallner T, Pedroza L, Voigt K, Kaever V, Wilde A. The cyanobacterial phytochrome 2 regulates the expression of motility-related genes through the second messenger cyclic di-GMP. Photochem.Photobiol.Sci. 2020;19(5):631-643

Übersichtsarbeiten

Seifert R, Schirmer B. A simple mechanistic terminology of psychoactive drugs: a proposal. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2020;393(8):1331-1339

Buchbeiträge, Monografien

Schirmer B, Neumann D. Cytokines. In: Parnham M.;Nijkamp,F.;Rossi,A.[Hrsg.]: Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology. Cham: Springer , 2019. S. 69-91

Promotionen

Golly F (Dr. med.): Phosphodiesterase 3B-vermittelter 3´,5´-cUMP-Abbau: Enzymkinetische Charakterisierung und biologische Funktion in Adipozyten.

Koenig T (Dr. med.): Charakterisierung von Calnexin, Myomegalin und AKAP9 als potentielle Bindungspartner der zyklischen Nukleotide cCMP und cUMP.

Neumann M (Dr. med.): Identifizierung cUMP-bindender Proteine.

Master

Brömsen T (M.Sc. Biochemie): Analyse molekularer Mechanismen von zyklischen Pyrimidin- und Purinnukleotiden an Mammakarzinomzelllinien.

Gretenkort L (M.Sc. Biochemie): Identifikation von CD8β Homodimeren in B-Zellen.

Wolf N (M.Sc. Biochemie): Charakterisierung des Effekts von 3',5'-zyklischen Pyrimidinnukleotiden auf die Proliferation menschlicher T-Zellen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Neumann, Detlef (Prof. Dr.): European Histamine Research Society (EHRS), Belgien, Schatzmeister; Signal Transduction Society (STS), Deutschland, Schatzmeister

Schirmer, Bastian (Dr.): Signal Transduction Society, Deutschland, Beirat

Seifert, Roland (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), Deutschland, Vorstandsmitglied; Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP), Deutschland, Sachverständiger; Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Deutschland, Editor in Chief

Wolter, Sabine (Dr.): Kommission für Gleichstellung, Deutschland, Mitglied; Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Deutschland, Editor

Institut für Toxikologie

Direktor: Prof. Dr. Ingo Just
Tel.: 0511-532 2812 • E-Mail: Just.Ingo@mh-hannover.de

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Intrazelluläre Aktivität und Verweildauer der pathogenen Domäne großer clostridialer Glucosyltransferasen

Antibiotika-assoziierte Diarrhoen werden zum großen Teil durch Clostridioides (früher Clostridium) difficile verursacht, welches das Darmepithel durch seine zwei Hauptpathogenitätsfaktoren TcdA und TcdB schädigt. Beide Toxine sind große Multi-Domänen-Proteine, die sich in die Zielzelle schleusen und intrazellulär Signalproteine der Rho-Familie durch eine Glukosylierung hemmen können. C. sordellii und andere Clostridien produzieren Proteintoxine, die auf Grund ihrer hohen Homologie als große clostridiale Glucosyltransferasen zusammengefasst werden. Diese Toxine sind die Hauptpathogenitätsfaktoren, die für die klinischen Symptome bei entsprechenden Infektionen verantwortlich sind. Während C. difficile als nosokomialer Keim, der Diarrhoen und eine pseudomembranöse Colitis auslösen kann, hauptsächlich humanpathogene Bedeutung besitzt, spielen C. sordellii oder C. novyi eher in der Veterinärmedizin eine Rolle. Letztere sind Verursacher von Gangränen bei Wundinfektionen, aber auch von gastrointestinalen Symptomen, vor allem in der Geflügelzucht.

Alle Glucosyltransferasen haben den gleichen Wirkmechanismus zur Inaktivierung essentieller Signalproteine aus der Gruppe der Ras- und Rho-GTPasen. Um diese intrazellulären Signalproteine hemmen zu können, besitzen die Toxine eine Multi-Domänen-Struktur, die effizient eine enzymatisch aktive Glucosyltransferasedomäne (GTD) in die Zielzelle einschleusen und dort freisetzen kann. Diese GTD überträgt eine Glucosegruppe auf Ras- und/oder Rho-GTPasen, wodurch diese in ihrer Aktivierung und Signalweitergabe gehemmt werden. Da Ras- und Rho-GTPasen an zentralen Prozessen u.a. des Zellwachstums und der Zellmotilität beteiligt sind, kann deren irreversible Hemmung zum programmierten Zelltod führen.

Während der molekulare Wirkmechanismus der Beeinflussung der Zielzelle durch die Toxine zum großen Teil aufgeklärt ist, ist nichts über die Wirkung der Zielzelle auf das Toxin bekannt. In diesem Projekt soll erstmals der Verbleib der pathogenen GTD in der Zielzelle, die enzymatische Aktivität und mögliche posttranslationale Modifikationen der GTD und deren Auswirkung untersucht werden. Die Untersuchungen dienen dazu, den intrazellulären Abbau der Toxindomäne zu verstehen und Ansatzpunkte zum schnelleren Abbau zu finden. Dies hat insbesondere eine Bedeutung für langsam proliferierende Zellen und niedrige Toxindosen, die nicht zum Zelltod führen. Gleichzeitig kann das Wissen ausgenutzt werden, um langlebigere Varianten zu entwickeln, die möglicherweise als Therapeutika z.B. als zytotoxische Substanzen in der Tumortherapie eingesetzt werden könnten.

Um sowohl eine vergleichende Bestimmung der Aktivitätsdauer als auch eine Aufreinigung der in die Zellen aufgenommenen GTDs vornehmen zu können, wurden bereits zwei alternative Systeme etabliert. Diese beruhen auf dem Einbringen zuvor markierter GTDs über standardisierte Translokationssysteme. Aktivitätsmessungen und massenspektrometrische Analysen der aus den Zelllysaten aufgereinigten GTD sollen Aufschluss über die intrazelluläre Stabilität und Modifikation dieser pathogenen Toxindomäne geben.

» Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Alternativmethoden zum Tierversuch - Verbund: TiViBoNT - Eine Tierversuchsersatzmethode für die BoNT-Diagnostik - TP 2

» Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr.); Förderung: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Entwicklung von rekombinanten Botulinumneurotoxinen und Untersuchung der proteolytischen Stabilität und des transepithelialen Transportes

» Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr.); Förderung: Bundesamt für Bevölkerungsschutz (BABS)

Rezeptorvermittelte Aufnahme von Clostridioides difficile Toxine A und B

» Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Südafrika-Projekt PREDICT-Study

» Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr.); Förderung: NORTH-WEST UNIVERSITY, Hypertension in Africa Research Team

Vimentin-vermittelte zelluläre Aufnahme des C3 Exoenzyms

» Projektleitung: Just, Ingo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Vimentin-vermittelte zelluläre Aufnahme des C3 Exoenzyms

» Projektleitung: Rohrbeck, Astrid (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Vorbereitung eines Sonderforschungsbereiches/Transregios zur Erforschung des Krankenhauskeims Clostridioides difficile - B1

» Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: Technische Universität Braunschweig

Vorbereitung eines Sonderforschungsbereiches/Transregios zur Erforschung des Krankenhauskeims Clostridioides difficile - B2

» Projektleitung: Pich, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Technische Universität Braunschweig

Vorbereitung eines Sonderforschungsbereiches/Transregios zur Erforschung des Krankenhauskeims Clostridioides difficile - B3

» Projektleitung: Genth, Harald (Prof. Dr.); Förderung: Technische Universität Braunschweig

Originalpublikationen

Adolf A, Turko P, Rohrbeck A, Just I, Vida I, Ahnert-Hilger G, Höltje M. The Higher Sensitivity of GABAergic Compared to Glutamatergic Neurons to Growth-Promoting C3bot Treatment Is Mediated by Vimentin. Front.Cell.Neurosci. 2020;14:596072

Alberts A, Klingberg A, Hoffmeister L, Wessig AK, Brand K, Pich A, Neumann K. Binding of Macrophage Receptor MARCO, LDL, and LDLR to Disease-Associated Crystalline Structures. Front.Immunol. 2020;11:596103

Alberts A, Klingberg A, Wessig AK, Combes C, Witte T, Brand K, Pich A, Neumann K. C-reactive protein (CRP) recognizes uric acid crystals and recruits proteases C1 and MASP1. Sci.Rep. 2020;10(1):6391

Becker T, Pich A, Tamm S, Hedtfeld S, Ibrahim M, Altmüller J, Dalibor N, Toliat MR, Janciauskiene S, Tümmler B, Stanke F. Genetic information from discordant sibling pairs points to ESRP2 as a candidate trans-acting regulator of the CF modifier gene SCNN1B. Sci.Rep. 2020;10(1):22447

Begou O, Drabert K, Theodoridis G, Tsikas D. GC-NICI-MS analysis of acetazolamide and other sulfonamide (R-SO2-NH2) drugs as pentafluorobenzyl derivatives [R-SO2-N(PFB)2] and quantification of pharmacological acetazolamide in human urine. Journal of Pharmaceutical Analysis 2020;10(1):49-59

Bollenbach A, Gambaryan S, Mindukshev I, Pich A, Tsikas D. GC-MS and LC-MS/MS pilot studies on the guanidine (N(G))-dimethylation in native, asymmetrically and symmetrically N(G)-dimethylated arginine-vasopressin peptides and proteins

in human red blood cells. J.Chromatogr.B.Analyt Technol.Biomed.Life.Sci. 2020;1141:122024

Bollenbach A, Schutte AE, Kruger R, Tsikas D. An Ethnic Comparison of Arginine Dimethylation and Cardiometabolic Factors in Healthy Black and White Youth: The ASOS and African-PREDICT Studies. J.Clin.Med. 2020;9(3):844.

Bollenbach A, Tsikas D. Measurement of the tripeptides glutathione and ophthalmic acid by gas chromatography-mass spectrometry. Anal.Biochem. 2020;

Brinkmann F, Hanusch B, Ballmann M, Mayorandan S, Bollenbach A, Chobanyan-Jürgens K, Jansen K, Schmidt-Choudhury A, Derichs N, Tsikas D, Lücke T. Activated L-Arginine/Nitric Oxide Pathway in Pediatric Cystic Fibrosis and Its Association with Pancreatic Insufficiency, Liver Involvement and Nourishment: An Overview and New Results. J.Clin.Med. 2020;9(6):E2012 [pii]

Craig A, M C Mels C, Tsikas D, Boeger RH, Schwedhelm E, Schutte AE, Kruger R. Central systolic blood pressure relates inversely to nitric oxide synthesis in young black adults: the African-PREDICT study. J.Hum.Hypertens. 2020;

Craig A, Mels CMC, Schutte AE, Bollenbach A, Tsikas D, Schwedhelm E, Kruger R. Urinary albumin-to-creatinine ratio is inversely related to nitric oxide synthesis in young black adults: the African-PREDICT study. Hypertens.Res. 2021;44(1):71-79

Craig A, Mels CMC, Schutte AE, Tsikas D, Kruger R. Nitric oxide-related markers link inversely to blood pressure in black boys and men: the ASOS and African-PREDICT studies. Amino Acids 2020;52(4):639-648

Cseko K, Pecsi D, Kajtar B, Hegedus I, Bollenbach A, Tsikas D, Szabo IL, Szabo S, Helyes Z. Upregulation of the TRPA1 Ion Channel in the Gastric Mucosa after Iodoacetamide-Induced Gastritis in Rats: A Potential New Therapeutic Target. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(16):E5591 [pii]

Deppe J, Weisemann J, Mahrhold S, Rummel A. The 25 kDa HCN Domain of Clostridial Neurotoxins Is Indispensable for Their Neurotoxicity. Toxins (Basel) 2020;12(12):

Hanusch B, Brinkmann F, Mayorandan S, Chobanyan-Jürgens K, Wiemers A, Jansen K, Ballmann M, Schmidt-Choudhury A, Bollenbach A, Derichs N, Tsikas D, Lücke T. Local and Systemic Alterations of the L-Arginine/Nitric Oxide Pathway in Sputum, Blood, and Urine of Pediatric Cystic Fibrosis Patients and Effects of Antibiotic Treatment. J.Clin.Med. 2020;9(12)::E3802

Henkel D, Tatge H, Schöttelndreier D, Tao L, Dong M, Gerhard R. Receptor Binding Domains of TcdB from Clostridioides difficile for Chondroitin Sulfate Proteoglycan-4 and Frizzled Proteins Are Functionally Independent and Additive. Toxins (Basel) 2020;12(12):

Hensel N, Raker V, Förthmann B, Buch A, Sodeik B, Pich A, Claus P. The Proteome and Secretome of Cortical Brain Cells Infected With Herpes Simplex Virus. Front.Neurol. 2020;11:844

Herkt M, Foinquinos A, Batkai S, Thum T, Pich A. Pharmacokinetic Studies of Antisense Oligonucleotides Using MALDI-TOF Mass Spectrometry. Front.Pharmacol. 2020;11:220

Hobuss L, Foinquinos A, Jung M, Kenneweg F, Xiao K, Wang Y, Zimmer K, Remke J, Just A, Nowak J, Schmidt A, Pich A, Mazlan S, Reamon-Buettner SM, Ramos GC, Frantz S, Viereck J, Loyer X, Boulanger C, Wollert KC, Fiedler J, Thum T. Pleiotropic cardiac functions controlled by ischemia-induced lncRNA H19. J.Mol.Cell.Cardiol. 2020;146:43-59

Ho GT, Hiemisch W, Pich A, Behrens GMN, Blasczyk R, Bade-Doeding C. The Loss of HLA-F/KIR3DS1 Ligation Is Mediated by Hemoglobin Peptides. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(21):

Hollwedel FD, Maus R, Stolper J, Khan A, Stocker BL, Timmer MSM, Lu X, Pich A, Welte T, Yamasaki S, Maus UA. Overexpression of Macrophage-Inducible C-Type Lectin Mincle Aggravates Proinflammatory Responses to Streptococcus pneumoniae with Fatal Outcome in Mice. J.Immunol. 2020;205(12):3390-3399

Jansen K, Hanusch B, Pross S, Hanff E, Drabert K, Bollenbach A, Dugave I, Carmann C, Siefen RG, Emons B, Juckel G, Legenbauer T, Tsikas D, Lücke T. Enhanced Nitric Oxide (NO) and Decreased ADMA Synthesis in Pediatric ADHD and Selective Potentiation of NO Synthesis by Methylphenidate. J.Clin.Med. 2020;9(1):pii: E175

Jansing JC, Fiedler J, Pich A, Viereck J, Thum T, Mühlfeld C, Brandenberger C. miR-21-KO Alleviates Alveolar Structural Remodeling and Inflammatory Signaling in Acute

Lung Injury. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(3):E822

Kropp KA, Srivaratharajan S, Ritter B, Yu P, Krooss S, Polten F, Pich A, Alcami A, Viejo-Borbolla A. Identification of the Cleavage Domain within Glycoprotein G of Herpes Simplex Virus Type 2. Viruses 2020;12(12):E1428 [pii]

Melzer C, Jacobs R, Dittmar T, Pich A, von der Ohe J, Yang Y, Hass R. Reversible Growth-Arrest of a Spontaneously-Derived Human MSC-Like Cell Line. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(13):E4752.

Schöttelndreier D, Langejürgen A, Lindner R, Genth H. Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 (LRP1) Is Involved in the Uptake of Clostridioides difficile Toxin A and Serves as an Internalizing Receptor. Front.Cell.Infect.Microbiol. 2020;10:

Stojanovic SD, Fuchs M, Fiedler J, Xiao K, Meinecke A, Just A, Pich A, Thum T, Kunz M. Comprehensive Bioinformatics Identifies Key microRNA Players in ATG7-Deficient Lung Fibroblasts. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(11):

Stojanovic SD, Fuchs M, Kunz M, Xiao K, Just A, Pich A, Bauersachs J, Fiedler J, Sedding D, Thum T. Inflammatory Drivers of Cardiovascular Disease: Molecular Characterization of Senescent Coronary Vascular Smooth Muscle Cells. Front.Physiol. 2020;11:520

Tian S, Liu Y, Wu H, Liu H, Zeng J, Choi MY, Chen H, Gerhard R, Dong M. Genome-Wide CRISPR Screen Identifies Semaphorin 6A and 6B as Receptors for Paeniclostridium sordellii Toxin TcsL. Cell.Host Microbe 2020;27(5):782-792.e7

Tsikas D. GC-MS approach revealing hidden nitrite reactions in hemolysate using (18) O-labelled nitrite and cysteine-based thiols. Anal.Biochem. 2020;114025

Tsikas D. Rat liver glutathione S-transferase-catalyzed conjugation of glutathione to the endogenous epoxides of oleic acid and cholesterol. Anal.Biochem. 2020;113994

Yepes-Calderon M, Sotomayor CG, Gans ROB, Berger SP, Leuvenink HGD, Tsikas D, Rodrigo R, Navis GJ, Bakker SJL. Post-transplantation plasma malondialdehyde is associated with cardiovascular mortality in renal transplant recipients: a prospective cohort study. Nephrol.Dial.Transplant. 2020;35(3):512-519

Übersichtsarbeiten

Kedia GT, Ückert S, Tsikas D, Becker AJ, Kuczyk MA, Bannowsky A. The Use of Vasoactive Drugs in the Treatment of Male Erectile Dysfunction: Current Concepts. J.Clin.Med. 2020;9(9):E2987

Tsikas D. Urinary Dimethylamine (DMA) and Its Precursor Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Clinical Medicine, in the Context of Nitric Oxide (NO) and Beyond. J.Clin.Med. 2020;9(6):

Tsikas D, Surdacki A. Biotransformation of organic nitrates by glutathione S-transferases and other enzymes: An appraisal of the pioneering work by William B. Jakoby. Anal.Biochem. 2020;113993

Promotionen

Schöttelndreier D (Dr. rer. nat.): Expression und zelluläre Internalisierung der Rezeptoren von Clostridium difficile Toxin A und Toxin B.

Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

Direktor: Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

Tel.: 0511-532 5272 • E-Mail: Thum.Thomas@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/imtts

Keywords: Nicht-kodierende RNAs; RNA-Therapie; Translationale Forschung; Herz-Forschung; Herzinsuffizienz

Forschungsprofil

Das Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS) an der MHH entwickelt RNA-basierte Diagnostik- und Therapieverfahren. Die Mitarbeiteranzahl umfasst ca. 50 Postdocs, PhD und StrucMed-Studenten, technische sowie Management/Sekretariats-Angestellte. Das Institut wurde 2018 an der MHH verstetigt und an das Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie angegliedert. Die naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden sind in der Hannover Biomedical Research School und dem StrucMed-Programm der MHH integriert. Das Institut konnte zahlreiche Drittmittel-Projekte von der DFG und EU einwerben. Ein 2021 auslaufender ERC Consolidator Grant konnte erfolgreich eine Anschlussfinanzierung eines ERC-Proof of concept Grants einwerben. Weitere EU-Projekte wurden genehmigt, wie z.B. das Großprojekt CARDIOREGENIX mit dem Ziel Targeted Delivery Strategien in einem internationalen Konsortium für Herz-Kreislauferkrankungen zu entwickeln. Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses steht die Entwicklung neuer Therapiekonzepte in der Herz-/Kreislaufmedizin. 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) und zirkuläre RNAs (circRNAs), 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, wie z.B. lncRNAs oder circRNAs 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-basierten Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Ein besonderes Interesse liegt hierbei in der Entwicklung microRNA-basierter Therapiestrategien zur Verhinderung von Fibrose bei Herzerkrankungen, aber auch bei verschiedenen Pathologien der Lunge, Leber oder Niere, sowie nach Organtransplantation. Zusätzlich werden therapeutische Strategien zur Zell- und Oligonukleotid-basierten Stimulation von Angiogenese ischämischer Regionen (z.B. nach Myokardinfarkt) entwickelt. In Kooperation mit verschiedenen klinischen und präklinischen Abteilungen der MHH, sowie der Industrie werden hier relevante molekulare Zielstrukturen identifiziert und es wurde 2021 die weltweit erste Studie eines miRNA Antagonisten bei Patienten mit Herzinsuffizenz in Zusammenarbeit mit der Instituts-Ausgründung Cardior Pharmaceuticals durchgeführt. Zusätzlich fokussiert sich die Abteilung auf die Nutzbarmachung zirkulierender nicht-regulatorischer RNAs als neue innovative Biomarker verschiedener Erkrankungen. Eine intensive Zusammenarbeit besteht mit den National Heart and Lung Institute des Imperial College London, für welches Herr Prof. Thum seit Mitte 2013 als Gast-Professor tätig ist. Eine weitere aktuelle technologische Erweiterung ist die Etablierung von lebenden Herz-Gewebeschnitten, an denen pharma-

zeutische Entwicklungskandidaten unter deutlicher Reduktion an Tierversuchen entwickelt werden können. Weitere Synergien ergeben sich durch die aktuelle zusätzliche Berufung von Prof. Thum als Institutsdirektor am benachbarten Fraunhofer ITEM. Zukünftig wird Prof. Thum durch seine parallelen Tätigkeiten an MHH und Fraunhofer beide Institutionen enger in Verknüpfung bringen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Exploring selected long non-coding RNAs as diagnostics and therapeutic targets for heart failure

Trotz klinischer Fortschritte sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in der EU, wobei derzeit >60 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz leiden. Diese wichtigen Herausforderungen erfordern ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen, um die Entwicklung innovativer, effektiver diagnostischer und therapeutischer Strategien für die Herzinsuffizienz zu ermöglichen. Kardialer Stress wie Myokardinfarkt oder Bluthochdruck führt zu einem zellulären "Remodelling" der linken Herzkammer, was zu einer Herzinsuffizienz führt. Protein-kodierende Gene stammen von nur 1,5 % des Genoms, während der größere verbleibende Teil oft in nicht-kodierende RNAs transkribiert wird, deren funktionelle Bedeutung noch wenig verstanden ist. Wir beschreiben hier nun in Kürze die Errungenschaften, die innerhalb der 6-jährigen Förderperiode eines von der EU finanzierten ERC Consolidator Grants LONGHEART 2014-2021 generiert wurden. Im Rahmen dieses Antrags haben wir uns auf die größere Fraktion der langen nicht-kodierenden RNAs (lncRNAs) und deren funktionelle Rolle sowie den diagnostischen und therapeutischen Einsatz bei Herzinsuffizienz konzentriert. Der Antrag hatte die in Abbildung 1 dargestellten miteinander verbundenen Ziele. Innovative molekulare und zellbasierte Methoden, eine einzigartige lncRNA-shRNA-Bibliothek, genetische Tiermodelle und die Verfügbarkeit von großen klinischen Biobanken waren die Basis für eine erfolgreiche Strategie. LONGHEART führte zu weitreichenden neuen Erkenntnissen über die Rolle von lncRNAs im Herzen. Diese Erkenntnisse konnten

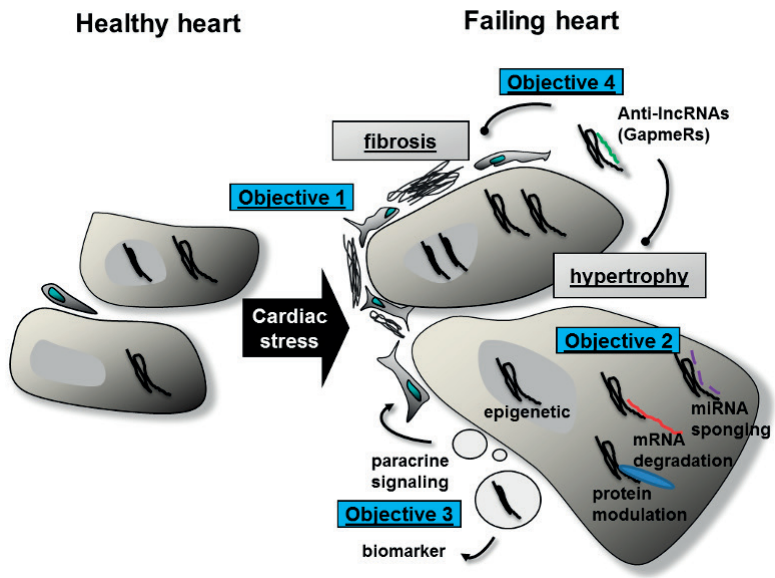


Abb. 1: Schematischer Überblick über LONGHEART und seine Hauptziele. Kardialer Stress wie Myokardinfarkt und erhöhte linksventrikuläre Drucküberlastung initiieren kardiale Umbauprozesse wie Kardiomyozytenhypertrophie und kardiale Fibrose, die oft in Herzversagen und Tod enden. Nicht-kodierende RNAs werden im erkrankten Myokard differenziell exprimiert und regulieren wichtige myokardiale Funktionen. Im Rahmen von Ziel 1 werden wir die Funktion ausgewählter lang-nicht-kodierender RNAs (lncRNAs) während des kardialen Remodellings analysieren. LncRNAs haben ein breites Targetom durch multiple Targeting-Mechanismen, einschließlich nuklearer epigenetischer Effekte, translationaler und posttranslationaler Aktivität, sowie proteinmodifizierender Fähigkeiten. Innerhalb von Ziel 2 werden daher zahlreiche Ansätze zur Untersuchung des Targetoms ausgewählter funktioneller lncRNAs verfolgt. In Ziel 3 werden sekretierte lncRNAs untersucht, die die interzelluläre Kommunikation im Myokard vermitteln und als neue Biomarker in klinischen Patientenkohorten dienen können. Schließlich werden in Ziel 4 lncRNA-Funktionen in vivo untersucht und innovative lncRNA-Therapieeinstiegspunkte entdeckt.

neue lncRNA-basierte Mechanismen identifizieren, um grundlegend neue diagnostische und therapeutische Ansatzpunkte für eine äußerst schwerwiegende klinisch wichtige Erkrankung zu entwickeln. Aus über 50 publizierten Arbeiten werden wir hier nur auf einige Highlights eingehen:

Beermann et al.: A large shRNA library approach identifies lncRNA Ntep as an essential regulator of cell proliferation. Cell Death Differ. 2018;25:307-318: Die Studie demonstriert die Anwendbarkeit eines innovativen Hochdurchsatz-Tools, um große Mengen lncRNA-Targets parallel zu untersuchen.

Piccoli et al.: Inhibition of the Cardiac Fibroblast-Enriched lncRNA Meg3 Prevents Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. Circ Res. 2017;121:575-583: Die lncRNA Meg3 wurde als neuer Akteur in der Entwicklung der kardialen Fibrose und einem potenziellen neuen Angriffspunkt für die Prävention des kardialen Remodellings identifiziert. Aktuell werden im Rahmen des von der EU geförderten ERC Proof-of-Concept Grants MEGFIB diese wertvollen Forschungsergebnisse zur Meg3-basierten Verbesserung der kardialen Fibrose in Mäusen in Richtung eines kommerziellen Proof-of-Concept vorangetrieben.

Viereck et al.: Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. Sci Transl Med. 8(326):326ra22: Diese Studie legt den Grundstein für zukünftige präklinische und klinische Entwicklungen von CHAST-Inhibitoren für die Behandlung von pathologischen kardialen Umbauprozessen, wie z.B. kardiale Hypertrophie und möglicherweise Herzinsuffizienz.

Viereck et al: Targeting muscle-enriched long non-coding RNA H19 reverses pathological cardiac hypertrophy. Eur Heart J. 2020;41:3462-3474: Die H19-Gentherapie verhindert und hebt die experimentelle durch Drucküberlastung induzierte Herzinsuffizienz auf. H19 wirkt als anti-hypertrophe lncRNA und stellt ein vielversprechendes therapeutisches Ziel zur Bekämpfung des pathologischen kardialen Remodellings dar.

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: European Research Council

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

CHAST - RNA-basierte Therapie zur Behandlung chronischer Herzschwäche

» Projektleitung: Bär, Christian (PD Dr.); Förderung: EFRE: Investitions- und Förderbank Niedersachsen (NBank)

Development of Next-Generation Gene Therapies for Cardiovascular Disease

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: European Commission

ERA-CVD Verbund Expert: Analyse RNA-basierter Signalwege in altersbedingten Herzerkrankungen

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

ERA-CVD, Verbund Innovation: Untersuchung von RNA-vermittelten Signalwegen in der myokardialen Regeneration

» Projektleitung: Bär, Christian (PD Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Function of non-coding RNAs in Hepatic Stellate Cells during liver regeneration

» Projektleitung: Fiedler, Jan (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Funktionelle und molekulare Analyse von Telomerase bei der Kardiomyozyten-Proliferation und Herzregeneration

» Projektleitung: Bär, Christian (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Imaging the Interface of Inflammation and Fibrosis in Progression and Treatment of Acute Myocardial Infarction and Ischemic Heart Failure: Molecular Imaging-Guided Precision Therapy

» Projektleitung: Fiedler, Jan (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Individual Project Agreement 2 (IPA 2)

» Projektleitung: Foinquinos, Ariana (PhD); Förderung: Cardior Pharmaceuticals GmbH

Living myocardial slices for modeling Fabry disease ex vivo.

» Projektleitung: Hoepfner, Jeannine (Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz - und Kreislaufforschung e.V.

Next generation noncording RNA therapeutics for cardiac healing

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Nicht-kodierende RNAs als diagnostische und prognostische Biomarker in herzkranken Covid-19-Patienten

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Non-coding RNA in the cardiovascular system

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Noncoding RNA MEG3 inhibitor for Heart Failure Treatment MEGFIB

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: European Research Council

Retreat für wissenschaftlichen Austausch

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Amicus Therapeutics GmbH

Role of TPC and TRPML channels for extracellular vesicles release from cardiac macrophages in cardiac tissue repair and regeneration

» Projektleitung: Perbellini, Filippo (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Screening of Telomerase Stimulators for Cardiac Regeneration & Repair (CR&R) by Cell Microarrays

» Projektleitung: Bär, Christian (PD Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

TP09 Rolle der Long-Noncoding RNA meg 3 bei Entlastung und Reparatur während des kardialen Remodellings

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

TRAIN-HEART

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: European Commission - Marie Skłodowska-Curie Action

Originalpublikationen

Ackermann M, Haake K, Kempf H, Kaschutnig P, Weiss AC, Nguyen AHH, Abeln M, Merkert S, Kühnel MP, Hartmann D, Jonigk D, Thum T, Kispert A, Milsom MD, Lachmann N. A 3D iPSC-differentiation model identifies interleukin-3 as a regulator of early human hematopoietic specification. Haematologica 2020;

Batkai S, Genschel C, Viereck J, Rump S, Bär C, Borchert T, Traxler D, Riesenhuber M, Spannbauer A, Lukovic D, Zlabinger K, Hasimbegovic E, Winkler J, Garamvölgyi R, Neitzel S, Gyöngyösi M, Thum T. CDR132L improves systolic and diastolic function in a large animal model of chronic heart failure. Eur.Heart J. 2021;42(2):192-201

de Gonzalo-Calvo D, Martinez-Camblor P, Bär C, Duarte K, Girerd N, Fellström B, Schmieder RE, Jardine AG, Massy ZA, Holdaas H, Rossignol P, Zannad F, Thum T. Improved cardiovascular risk prediction in patients with end-stage renal disease on hemodialysis using machine learning modeling and circulating microribonucleic acids. Theranostics 2020;10(19):8665-8676

De Majo F, Hegenbarth JC, Rühle F, Bär C, Thum T, de Boer M, Duncker DJ, Schroen B, Armand AS, Stoll M, De Windt LJ. Dichotomy between the transcriptomic landscape of naturally versus accelerated aged murine hearts. Sci.Rep. 2020;10(1):8136

Foinquinos A, Batkai S, Genschel C, Viereck J, Rump S, Gyöngyösi M, Traxler D, Riesenhuber M, Spannbauer A, Lukovic D, Weber N, Zlabinger K, Hasimbegovic E, Winkler J, Fiedler J, Dangwal S, Fischer M, de la Roche J, Wojciechowski D, Kraft T, Garamvölgyi R, Neitzel S, Chatterjee S, Yin X, Bär C, Mayr M, Xiao K, Thum T. Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment. Nat.Commun. 2020;11(1):633

Fuchs M, Kreutzer FP, Kapsner LA, Mitzka S, Just A, Perbellini F, Terracciano CM, Xiao K, Geffers R, Bogdan C, Prokosch HU, Fiedler J, Thum T, Kunz M. Integrative Bioinformatic Analyses of Global Transcriptome Data Decipher Novel Molecular Insights into Cardiac Anti-Fibrotic Therapies. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(13):

Garg A, Foinquinos A, Jung M, Janssen-Peters H, Biss S, Bauersachs J, Gupta SK, Thum T. MiRNA-181a is a novel regulator of aldosterone-mineralocorticoid receptor-mediated cardiac remodelling. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(8):1366-1377

Herkt M, Foinquinos A, Batkai S, Thum T, Pich A. Pharmacokinetic Studies of Antisense Oligonucleotides Using MALDI-TOF Mass Spectrometry. Front.Pharmacol. 2020;11:220

Hinkel R, Ramanujam D, Kaczmarek V, Howe A, Klett K, Beck C, Dueck A, Thum T, Laugwitz KL, Maegdefessel L, Weber C, Kupatt C, Engelhardt S. AntimiR-21 Prevents Myocardial Dysfunction in a Pig Model of Ischemia/Reperfusion Injury. J.Am.Coll.Cardiol. 2020;75(15):1788-1800

Hobuss L, Foinquinos A, Jung M, Kenneweg F, Xiao K, Wang Y, Zimmer K, Remke J, Just A, Nowak J, Schmidt A, Pich A, Mazlan S, Reamon-Buettner SM, Ramos GC, Frantz S, Viereck J, Loyer X, Boulanger C, Wollert KC, Fiedler J, Thum T. Pleiotropic cardiac functions controlled by ischemia-induced lncRNA H19. J.Mol.Cell.Cardiol. 2020;146:43-59

Hunkler HJ, Hoepfner J, Huang CK, Chatterjee S, Jara-Avaca M, Gruh I, Bolesani E, Zweigerdt R, Thum T, Bär C. The Long Non-coding RNA Cyrano Is Dispensable for Pluripotency of Murine and Human Pluripotent Stem Cells. Stem Cell.Reports 2020;15(1):13-21

Jansing JC, Fiedler J, Pich A, Viereck J, Thum T, Mühlfeld C, Brandenberger C. miR-21-KO Alleviates Alveolar Structural Remodeling and Inflammatory Signaling in Acute Lung Injury. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(3):E822

Kumstel S, Janssen-Peters H, Abdelrahman A, Tang G, Xiao K, Ernst N, Wendt EHU, Palme R, Seume N, Vollmar B, Thum T, Zechner D. MicroRNAs as systemic biomarkers to assess distress in animal models for gastrointestinal diseases. Sci.Rep. 2020;10(1):16931-020-73972-7

Lu D, Chatterjee S, Xiao K, Riedel I, Wang Y, Foo R, Bär C, Thum T. MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes. J.Mol.Cell.Cardiol. 2020;148:46-49

Meinecke A, Mitzka S, Just A, Cushman S, Stojanovic SD, Xiao K, Mooren FC, Fiedler J, Thum T. Cardiac endurance training alters plasma profiles of circular RNA MBOAT2. Am.J.Physiol. Heart Circ.Physiol. 2020;319(1):H13-H21

Mester-Tonczar J, Winkler J, Einzinger P, Hasimbegovic E, Kastner N, Lukovic D, Zlabinger K, Spannbauer A, Traxler D, Batkai S, Thum T, Gyöngyösi M. Association between Circular RNA CDR1as and Post-Infarction Cardiac Function in Pig Ischemic Heart Failure: Influence of the Anti-Fibrotic Natural Compounds Bufalin and Lycorine. Biomolecules 2020;10(8):

Pfeffer TJ, Herrmann J, Berliner D, König T, Winter L, Ricke-Hoch M, Ponimaskin E, Schuchardt S, Thum T, Hilfiker-Kleiner D, Bau-

ersachs J, Kahl KG. Assessment of major mental disorders in a German peripartum cardiomyopathy cohort. ESC.Heart Fail. 2020;7(6):4394-4398

Schimmel K, Jung M, Foinquinos A, Jose GS, Beaumont J, Bock K, Grote-Levi L, Xiao K, Bar C, Pfanne A, Just A, Zimmer K, Ngoy S, Lopez B, Ravassa S, Samolovac S, Janssen-Peters H, Remke J, Scherf K, Dangwal S, Piccoli MT, Kleemiss F, Kreutzer FP, Kenneweg F, Leonardy J, Hobuss L, Santer L, Do QT, Geffers R, Braesen JH, Schmitz J, Brandenberger C, Muller DN, Wilck N, Kaever V, Bahre H, Batkai S, Fiedler J, Alexander KM, Wertheim BM, Fisch S, Liao R, Diez J, Gonzalez A, Thum T. Natural Compound Library Screening Identifies New Molecules for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. Circulation 2020;141(9):751-767

Schimmel K, Stojanovic SD, Huang CK, Jung M, Meyer MH, Xiao K, Grote-Levi L, Bär C, Pfanne A, Mitzka S, Just A, Geffers R, Bock K, Kenneweg F, Kleemiss F, Falk CS, Fiedler J, Thum T. Combined high-throughput library screening and next generation RNA sequencing uncover microRNAs controlling human cardiac fibroblast biology. J.Mol.Cell.Cardiol. 2020;150:91-100

Sieweke JT, Pfeffer TJ, Biber S, Chatterjee S, Weissenborn K, Grosse GM, Hagemus J, Derda AA, Berliner D, Lichtinghagen R, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Bär C, Thum T, Bavendiek U. miR-21 and NT-proBNP Correlate with Echocardiographic Parameters of Atrial Dysfunction and Predict Atrial Fibrillation. J.Clin.Med. 2020;9(4):

Stojanovic SD, Fuchs M, Fiedler J, Xiao K, Meinecke A, Just A, Pich A, Thum T, Kunz M. Comprehensive Bioinformatics Identifies Key microRNA Players in ATG7-Deficient Lung Fibroblasts. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(11):

Stojanovic SD, Fuchs M, Kunz M, Xiao K, Just A, Pich A, Bauersachs J, Fiedler J, Sedding D, Thum T. Inflammatory Drivers of Cardiovascular Disease: Molecular Characterization of Senescent Coronary Vascular Smooth Muscle Cells. Front.Physiol. 2020;11:520

Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetzsch J, Rode L, Weigt H, Genschel C, Lorch U, Theek C, Levin AA, Bauersachs J, Solomon SD, Thum T. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur.Heart J. 2021;42(2):178-188

Viereck J, Bührke A, Foinquinos A, Chatterjee S, Kleeberger JA, Xiao K, Janssen-Peters H, Batkai S, Ramanujam D, Kraft T, Cebotari S, Gueler F, Beyer AM, Schmitz J, Bräsen JH, Schmitto JD, Gyöngyösi M, Löser A, Hirt MN, Eschenhagen T, Engelhardt S, Bär C, Thum T. Targeting muscle-enriched long non-coding RNA H19 reverses pathological cardiac hypertrophy. Eur.Heart J. 2020;41(36):3462-3474

Vilades D, Martinez-Camblor P, Ferrero-Gregori A, Bär C, Lu D, Xiao K, Vea A, Nasarre L, Sanchez Vega J, Leta R, Carreras F, Thum T, Llorente-Cortes V, de Gonzalo-Calvo D. Plasma circular RNA hsa_circ_0001445 and coronary artery disease: Performance as a biomarker. FASEB J. 2020;34(3):4403-4414

Vonhögen IGC, Mohseni Z, Winkens B, Xiao K, Thum T, Calore M, da Costa Martins PA, de Windt LJ, Spaanderman MEA, Ghossein-Doha C. Circulating miR-216a as a biomarker of metabolic alterations and obesity in women. Noncoding RNA Res. 2020;5(3):144-152

Yazicioglu T, Mühlfeld C, Autilio C, Huang CK, Bär C, Dittrich-Breiholz O, Thum T, Perez-Gil J, Schmiedl A, Brandenberger C. Aging impairs alveolar epithelial type II cell function in acute lung injury. Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol.Physiol. 2020;319(5):L755-L769

Übersichtsarbeiten

Abbas N, Perbellini F, Thum T. Non-coding RNAs: emerging players in cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration. Basic Res.Cardiol. 2020;115(5):52

Bär C, Chatterjee S, Falcao Pires I, Rodrigues P, Sluijter JPG, Boon RA, Nevado RM, Andres V, Sansonetti M, de Windt L, Ciccarelli M, Hamdani N, Heymans S, Figuinha Videira R, Tocchetti CG, Giacca M, Zacchigna S, Engelhardt S, Dimmeler S, Madonna R, Thum T. Non-coding RNAs: update on mechanisms and therapeutic targets from the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. Cardiovasc.Res. 2020;116(11):1805-1819

Bayes-Genis A, Liu PP, Lanfear DE, de Boer RA, Gonzalez A, Thum T, Emdin M, Januzzi JL. Omics phenotyping in heart failure: the next frontier. Eur.Heart J. 2020;41(36):3477-3484

Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur.J.Heart Fail. 2020;22(9):1504-1524

de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, Anker SD, Bauersachs J, Bertero E, Coats AJS, Celutkiene J, Chioncel O, Dodion P, Eschenhagen T, Farmakis D, Bayes-Genis A, Jäger D, Jankowska EA, Kitsis RN, Konety SH, Larkin J, Lehmann L, Lenihan DJ, Maack C, Moslehi JJ, Müller OJ, Nowak-Sliwinska P, Piepoli MF, Ponikowski P, Pudil R, Rainer PP, Ruschitzka F, Sawyer D, Seferovic PM, Suter T, Thum T, van der Meer P, Van Laake LW, von Haehling S, Heymans S, Lyon AR, Backs J. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur.J.Heart Fail. 2020;22(12):2272-2289

Gross S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. J.Mol.Cell.Cardiol. 2020;144:47-53

Gupta SK, Kumari S, Singh S, Barthwal MK, Singh SK, Thum T. Non-coding RNAs: Regulators of valvular calcification. J.Mol.Cell.Cardiol. 2020;142:14-23

Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(8):1298-1314

Herkt M, Thum T. Pharmacokinetics and Proceedings in Clinical Application of Nucleic Acid Therapeutics. Mol.Ther. 2020;

Huang CK, Bär C, Thum T. miR-21, Mediator, and Potential Therapeutic Target in the Cardiorenal Syndrome. Front.Pharmacol. 2020;11:726

Huang CK, Kafert-Kasting S, Thum T. Preclinical and Clinical Development of Noncoding RNA Therapeutics for Cardiovascular Disease. Circ.Res. 2020;126(5):663-678

Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavallade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, Lopez-Fernandez T, Plummer C, Lenihan D. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(11):1945-1960

Ruiz-Meana M, Bou-Teen D, Ferdinandy P, Gyongyosi M, Pesce M, Perrino C, Schulz R, Sluijter JPG, Tocchetti CG, Thum T, Madonna R. Cardiomyocyte ageing and cardioprotection: consensus document from the ESC working groups cell biology of the heart and myocardial function. Cardiovasc.Res. 2020;116(11):1835-1849

Sansonetti M, Waleczek FJG, Jung M, Thum T, Perbellini F. Resident cardiac macrophages: crucial modulators of cardiac (patho)physiology.

Basic Res.Cardiol. 2020;115(6):77

Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, Bauersachs J, Anker SD, Ray R, Cavusoglu Y, Polovina M, Metra M, Ambrosio G, Prasad K, Seferovic J, Jhund PS, Dattilo G, Celutkiene J, Piepoli M, Moura B, Chioncel O, Ben Gal T, Heymans S, de Boer RA, Jaarsma T, Hill L, Lopatin Y, Lyon AR, Ponikowski P, Lainscak M, Jankowska E, Mueller C, Cosentino F, Lund L, Filippatos GS, Ruschitzka F, Coats AJS, Rosano GMC. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur.J.Heart Fail. 2020;22(9):1495-1503

Steffens S, Van Linthout S, Sluijter JPG, Tocchetti CG, Thum T, Madonna R. Stimulating pro-reparative immune responses to prevent adverse cardiac remodelling: consensus document from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of cellular biology of the heart and myocardial function. Cardiovasc.Res. 2020;116(11):1850-1862

Stojanovic SD, Fiedler J, Bauersachs J, Thum T, Sedding DG. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis. Eur. Heart J. 2020;41(31):2983-2996

Tocchetti CG, Ameri P, de Boer RA, D'Alessandra Y, Russo M, Sorriento D, Ciccarelli M, Kiss B, Bertrand L, Dawson D, Falcao-Pires I, Giacca M, Hamdani N, Linke WA, Mayr M, van der Velden J, Zacchigna S, Ghigo A, Hirsch E, Lyon AR, Görbe A, Ferdinandy P, Madonna R, Heymans S, Thum T. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. Cardiovasc.Res. 2020;116(11):1820-1834

Watson SA, Dendorfer A, Thum T, Perbellini F. A practical guide for investigating cardiac physiology using living myocardial slices. Basic Res.Cardiol. 2020;115(6):61

Zacchigna S, Paldino A, Falcao-Pires I, Daskalopoulos EP, Dal Ferro M, Vodret S, Lesizza P, Cannata A, Miranda-Silva D, Lourenco AP, Pinamonti B, Sinagra G, Weinberger F, Eschenhagen T, Carrier L, Kehat I, Tocchetti CG, Russo M, Ghigo A, Cimino J, Hirsch E, Dawson D, Ciccarelli M, Oliveti M, Linke WA, Cuijpers I, Heymans S, Hamdani N, de Boer M, Duncker DJ, Kuster D, van der Velden J, Beauloye C, Bertrand L, Mayr M, Giacca M, Leuschner F, Backs J, Thum T. Towards standardization of echocardiography for the evaluation of left ventricular function in adult rodents: a position paper of the ESC Working Group on Myocardial Function. Cardiovasc.Res. 2021;117(1):43-59

Abstracts

2020 wurden 2 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dettling AD (Dr. med.): Die pro-regenerative Rolle der langen nicht-kodierenden RNA H19 im ischämischen akuten Nierenversagen als Teil eines embryonalen Genprogramms.

Garg A (PhD Molecular Medicine): Regulation, diagnostics and therapy focusing on the mineralocorticoid receptor involved in cardiac remodeling.

Grote-Levi, Lea M (Dr. med.): Identification and functional characterization of anti-fibrotic natural compounds in vitro.

Hobuß L (Dr. rer. nat. M.Sc.Biotechnology/ Biopharmaceutical Technology): Investigation of the regulation and function of long noncoding RNA H19 in hypoxic cardiomyocytes in vitro and after myocardial infarction in vivo.

Wissenschaftspreis

Garg, Ankita (PhD): HBRS-Preis für ihre Dissertation "Regulation, Diagnostics and Therapy focusing on the Mineralocorticoid Receptor involved in Cardiac Remodeling"

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): arteriosclerosis thrombosis and vascular biology, Europäische Union; Basic Research in Cardiology, Europäische Union; Cardiovascular Research, Europäische Union; Circulation Research, Europäische Union; Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren, Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Deutschland; European Heart Journal, Europäische Union; Executive Member of HFA Board: Chairperson of the Basic Science section, Europäische Union; HFA Basic Science member of Advocacy Regulatory Affairs Committee, Europäische Union; HFA Deputy of HF Congress 2021 Committee, Europäische Union; HFA Deputy of Translational Research Committee, Europäische Union; HFA Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Committee 2020-2022, Europäische Union; HFA

Innovation in Heart Failure Committee 2020-2022, Europäische Union, Mitglied; HFA Study group on Atrial Disease 2020-2022, Europäische Union, Mitglied; HFA Study group on Valvular Heart Disease, Europäische Union, Mitglied; International Scientific Advisory Board of the RECONNECT program, Rotterdam, Niederlande; Leitungsgremium HUB, Deutschland; Pasteur Institute, Lille, Frankreich

Patente

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Non-coding RNA protecting against Heart Failure

Institut für Immunologie

Direktor: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511-532 9733 • E-Mail: Foerster.Reinhold@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institut-fuer-immunologie/zib

Keywords: Immunologie, Infektion, Infektionsbiologie, Mikrobiologie, Virologie, Zellbiologie

Forschungsprofil

Das Immunsystem ist ein den gesamten Organismus durchziehendes Netzwerk, das kontinuierlich Informationen über die momentane Präsenz eigener und fremder, harmloser und pathogener Bestandteile im Körper sammelt, bewertet und entsprechend darauf reagiert. Meistens veranlasst dies Toleranzinduktion, aber im Falle pathogener Belastung wird eine angeborene und je nach Umständen adaptive Immunantwort in die Wege geleitet. Diese Aufgaben werden 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. Die Aufklärung dieser Prozesse, die zudem auch maßgeblich an der Entstehung der lymphatischen Strukturen/Organe selbst beteiligt sind, ist ein Hauptziel der Forschungsaktivitäten des Instituts für Immunologie. Im Fokus unserer Forschung stehen das Chemokin/Rezeptorsystem, aber auch andere molekulare Komponenten, die die Prozesse der Adhäsion/Kommunikation, Migration, zellulären Differenzierung sowie Aktivierung/Suppression, steuern. Dabei kommen modernste Techniken wie 2-Photonenmikroskopie, Gesamtspektral-Durchflusszytometrie und Hochdurchsatz-Einzelzell-Sequenzierung zum Einsatz, die es erlauben, in bis dato unerreichter Präzision die molekularen und zellulären Vorgänge immunrelevanter Prozesse in vitro und in vivo zu analysieren. Unsere Forschungsarbeiten befassen sich dabei nicht nur mit den Abläufen, die einem normal agierendem Immunsystem zugrunde liegen, sondern zielen auch auf ein besseres Verständnis derjenigen Ursachen, die unerwünschte oder fehlgeleitete Immunreaktionen wie Transplantationsintoleranz oder Autoimmunität auslösen. Dies ist von grundlegender Bedeutung für die Entwicklung und Optimierung therapeutischer Strategien. Aktuell ist das Institut auch an mehreren Projekten beteiligt, in deren Mittelpunkt das Verständnis immunologischer Aspekte von SARS-CoV2-Infektion steht.

Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Erforschung der Bedeutung und Funktion diverser hoch-spezialisierter Immunzellen wie den natürlichen Killer-T-Zellen und den gammadelta-T-Zellen dar. Letztere stehen im Focus der Forschungsgruppe Mukosale Immunologie von Prof. Immo Prinz. Zudem wurde 2020 im Rahmen des Exzellenzclusters RESIST die Nachwuchsgruppe Systemische Hummanimmunologie von Frau Prof. Sarina Ravens etabliert, die sich mit der Dynamik in der funktionellen Entwicklung humaner T-Zellen in Abhängigkeit von Alter und chronischer Erkrankungen befasst.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Advanced Concepts in Cellular Immune Control of Cytomegalovirus
» Projektleitung: Halle, Stephan (Dr. PhD)

Advanced Concepts in Cellular Immune Control of Cytomegalovirus
» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Aufklärung und Funktion von gamma-delta T-Zellen
» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Ausstattung RESISt W2 Professur Humane Systemimmunologie
» Projektleitung: Ravens, Sarina (Prof.); Förderung: Ministerium f. Wissenschaft

SFB 900 - TP B01: Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort und Immunmodulation
» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB 900 - TP B03: Modulation der Immunantwort durch die Gammaherpesviren Kaposi Sarkom-assoziiertes Herpesvirus und Murines Herpesvirus 68
» Projektleitung: Halle, Stephan (Dr. PhD); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB 900 - TP B11: Das Zusammenspiel von EBV-induzierten gammadelta und alphabeta T-Zellen während chronischer EBV Reaktivierung, PTLD und EBV-gerichteter zellulärer Therapie in Transplantatempfängern
» Projektleitung: Ravens, Sarina (Prof.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB 900 - TP B08: Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gammadelta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation
» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

DZIF, TTU 01.934_00: A toxicology study of the MVA-SARS-CoV-2-S vaccine for application into the respiratory tract
» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Exploring the mutual regulation of Gamma-Delta T-cells and the oral microbiota
» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.)

Molekulare Kontrolle der y T Zellfunktionen
» Projektleitung: Ravens, Sarina (Prof.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Multischichtige Nanokapseln und gezielte DNA Vakzine zur Immunotherapie von Krebs
» Projektleitung: Weiß, Siegfried; Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Nationales Forschungsnetzwerk Universitätsmedizin zu Covid-19 - Projekt B-Fast
» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Phänotypische und funktionelle Charakterisierung von iNKT1-, 2-und 17-Zellen der Maus
» Projektleitung: Bernhardt, Horst Günter Hermann (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

REBIRTH: Creating and exploiting regulatory macrophages for tissue repair.
» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.)

Receiving and Translating Signals via the gamma-delta T Cell Receptor
» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Sentinels of the Oral Epithelium - Elucidating the Development and Function of Oral v6 T Cells and their Interplay with Langerhans Cells
» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

Towards better understanding and manipulation of tissue-resident Î±Î² and Î³Î´ T lymphocytes in human lung tissue and lung-draining lymph nodes during end-stage lung diseases
» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.)

Untersuchungen zur Entstehung des peripher gamma-delta T-Zell Rezeptor-Repertoires
» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Abdissa K, Ruangkiattikul N, Ahrend W, Nerlich A, Beineke A, Laarmann K, Janze N, Lobermeyer U, Suwandi A, Falk C, Schleicher U, Weiss S, Bogdan C, Goethe R. Relevance of inducible nitric oxide synthase for immune control of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection in mice. Virulence 2020;11(1):465-481

Albert K, Krischer JM, Pfaffenroth A, Wilde S, Lopez-Rodriguez E, Braun A, Smith BJ, Knudsen L. Hidden Microatelectases Increase Vulnerability to Ventilation-Induced Lung Injury. Front.Physiol. 2020;11:530485

Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, Schulte B, Streeck H, Förster R, Bosnjak B, Willenzon S, Boeck AL, Thu Tran A, Thiele T, Graalmann T, Kayser MZ, Zychlinsky Scharff A, Dopfer C, Horke A, Pink I, Witte T, Wetzke M, Ernst D, Jablonka A, Happle C. Strategic Anti-SARS-CoV-2 Serology Testing in a Low Prevalence Setting: The COVID-19 Contact (CoCo) Study in Healthcare Professionals. Infect.Dis.Ther. 2020;9(4):837-849

Bogorodskiy AO, Bolkhovitina EL, Gensch T, Troyanova NI, Mishin AV, Okhrimenko IS, Braun A, Spies E, Gordeliy VI, Sapozhnikov AM, Borshchevskiy VI, Shevchenko MA. Murine Intraepithelial Dendritic Cells Interact With Phagocytic Cells During Aspergillus fumigatus-Induced Inflammation. Front.Immunol. 2020;11:298

Bosnjak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, Bernhardt G, Ravens I, Ritter C, Schultze-Florey CR, Gödecke N, Martens J, Kleine-Weber H, Hoffmann M, Cossmann A, Yilmaz M, Pink I, Hoeper MM, Behrens GMN, Pöhlmann S, Blasczyk R, Schulz TF, Forster R. Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. Cellular&Molecular Immunology 2021;18(4):936-944

Dipl-Biol AH, Happle C, Grychtol RM, Skuljec J, Busse M, Dalüge K, Obernolte H, Sewald K, Braun A, Meyer-Bahlburg A, Hansen G. Regulatory B cells control airway hyperreactivity and lung remodeling in a murine asthma model. J.Allergy Clin.Immunol. 2020;

Donnert M, Elsheikh S, Arce-Rodriguez A, Pawar V, Braubach P, Jonigk D, Haverich A, Weiss S, Müsken M, Häussler S. Targeting bioenergetics is key to counteracting the drug-tolerant state of biofilm-grown bacteria. PLoS Pathog. 2020;16(12):e1009126

Fichtner AS, Bubke A, Rampoldi F, Wilharm A, Tan L, Steinbrück L, Schultze-Florey C, von Kaisenberg C, Prinz I, Herrmann T, Ravens S. TCR repertoire analysis reveals phosphoantigen-induced polyclonal proliferation of Vgamma9Vdelta2 T cells in neonates and adults. J.Leukoc.Biol. 2020;107(6):1023-1032

Förster R, Fleige H, Sutter G. Combating COVID-19: MVA Vector Vaccines Applied to the Respiratory Tract as Promising Approach Toward Protective Immunity in the Lung. Front.Immunol. 2020;11:1959

Goethe R, Basler T, Meissner T, Goethe E, Sproer C, Swiderski J, Gerlach GF, Weiss S, Jarek M, Bunk B. Complete Genome Sequence and Manual Reannotation of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis Strain DSM 44135. Microbiol.Resour.Announc 2020;9(33):e00711-20 [pii]

Helmke A, Hüsing AM, Gaedcke S, Brauns N, Balzer MS, Reinhardt M, Hiss M, Shushakova N, de Luca D, Prinz I, Haller H, von Vietinghoff S. Peritoneal dialysate-range hypertonic glucose promotes T-cell IL-17 production that induces mesothelial inflammation. Eur.J.Immunol. 2021;51(2):354-367

Janssen A, Villacorta Hidalgo J, Beringer DX, van Dooremalen S, Fernando F, van Diest E, Terrizi AR, Bronsert P, Kock S, Schmitt-Gräff A, Werner M, Heise K, Follo M, Straetemans T, Sebestyen Z, Chudakov DM, Kasatskaya SA, Frenkel FE, Ravens S, Spierings E, Prinz I, Küppers R, Malkovsky M, Fisch P, Kuball J. gammadelta T-cell Receptors Derived from Breast Cancer-Infiltrating T Lymphocytes Mediate Antitumor Reactivity. Cancer.Immunol.Res. 2020;8(4):530-543

Jirmo AC, Busse M, Happle C, Skuljec J, Dalüge K, Habener A, Grychtol R, DeLuca DS, Breiholz OD, Prinz I, Hansen G. IL-17 regulates DC migration to the peribronchial LNs and allergen presentation in experimental allergic asthma. Eur.J.Immunol. 2020;50(7):1019-1033

Klein S, Ghersi D, Manns MP, Prinz I, Cornberg M, Kraft ARM. PD-L1 checkpoint inhibition narrows the antigen-specific T cell receptor repertoire in chronic LCMV infection. J.Virol. 2020;94(18):e00795-20

Koren N, Zubeidat K, Saba Y, Horev Y, Barel O, Wilharm A, Heyman O, Wald S, Eli-Berchoer L, Shapiro H, Nadler C, Elinav E, Wilensky A, Prinz I, Bercovier H, Avi-Hai H. Maturation of the neonatal oral mucosa involves unique epithelium-microbiota interactions. Cell.Host Microbe 2021;29(2):197-209.e5

Macleod T, Ainscough JS, Hesse C, Konzok S, Braun A, Buhl AL, Wenzel J, Bowyer P, Terao Y, Herrick S, Wittmann M, Stacey M. The Proinflammatory Cytokine IL-36gamma Is a Global Discriminator of Harmless Microbes and Invasive Pathogens within Epithelial Tissues. Cell.Rep. 2020;33(11):108515

Martens R, Permanyer M, Werth K, Yu K, Braun A, Halle O, Halle S, Patzer GE, Bosnjak B, Kiefer F, Janssen A, Friedrichsen M, Poetzsch J, Kohli K, Lueder Y, Gutierrez Jauregui R, Eckert N, Worbs T, Galla M, Förster R. Efficient homing of T cells via afferent lymphatics requires mechanical arrest and integrin-supported chemokine guidance. Nat.Commun. 2020;11(1):1114

Mattner A, Zimmermann L, Lienenklaus S, Weiss S, Wickleder C. Tailoring long lasting luminescence of red-emitting CaWO4:Eu3+, Sm3+ nanoparticles with enhanced crystallinity for improved bio-imaging. Ceram.Int. 2020;46(16, Part B):26295-26298

Möhn N, Bruni E, Schröder A, Frömmel S, Gueler F, Vieten G, Prinz I, Kuebler JF, Petersen C, Klemann C. Synthetic retinoid AM80 inhibits IL-17 production of gamma delta T cells and ameliorates biliary atresia in mice. Liver Int. 2020;40(12):3031-3041

Moye S, Bormann T, Maus R, Sparwasser T, Sandrock I, Prinz I, Warnecke G, Welte T, Gauldie J, Kolb M, Maus UA. Regulatory T Cells Limit Pneumococcus-Induced Exacerbation of Lung Fibrosis in Mice. J.Immunol. 2020;204(9):2429-2438

Nikolova G, Weiss S, Bosnjak B, Förster R. Differential retention of lymph-borne CD8 memory T cell subsets in the subcapsular sinus of resting and inflamed lymph nodes. Cellular&Molecular Immunology 2021;18(5):1317-1319

Odak I, Barros-Martins J, Bosnjak B, Stahl K, David S, Wiesner O, Busch M, Hoeper MM, Pink I, Welte T, Cornberg M, Stoll M, Goudeva L, Blasczyk R, Ganser A, Prinz I, Förster R, Koenecke C, Schultze-Florey CR. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. EBioMedicine 2020;57:102885

Odak I, Depkat-Jakob A, Beck M, Jarek M, Yu Y, Seidler U, David S, Ganser A, Förster R, Prinz I, Koenecke C. Donor-derived IL-17A and IL-17F deficiency triggers Th1 allo-responses and increases gut leakage during acute GVHD. PLoS One 2020;15(4):e0231222

Papadogianni G, Ravens I, Dittrich-Breiholz O, Bernhardt G, Georgiev H. Impact of Aging on the Phenotype of Invariant Natural Killer T Cells in Mouse Thymus. Front.Immunol. 2020;11:575764

Rastogi A, Robert PA, Halle S, Meyer-Hermann M. Evaluation of CD8 T cell killing models with computer simulations of 2-photon imaging experiments. PLoS Comput.Biol. 2020;16(12):e1008428

Ravens S, Fichtner AS, Willers M, Torkornoo D, Pirr S, Schöning J, Deseke M, Sandrock I, Bubke A, Wilharm A, Dodoo D, Egyir B, Flanagan KL, Steinbrück L, Dickinson P, Ghazal P, Adu B, Viemann D, Prinz I. Microbial exposure drives polyclonal expansion of innate gammadelta T cells immediately after birth. Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(31):18649-18660

Reamon-Buettner SM, Hackbarth A, Leonhardt A, Braun A, Ziemann C. Cellular senescence as a response to multiwalled carbon nanotube (MWCNT) exposure in human mesothelial cells. Mech.Ageing Dev. 2021;193:111412

Schaupp L, Muth S, Rogell L, Kofoed-Branzk M, Melchior F, Lienenklaus S, Ganal-Vonarburg SC, Klein M, Guendel F, Hain T, Schütze K, Grundmann U, Schmitt V, Dorsch M, Spanier J, Larsen PK, Schwanz T, Jackel S, Reinhardt C, Bopp T, Danckwardt S, Mahnke K, Heinz GA, Mashreghi MF, Durek P, Kalinke U, Kretz O, Huber TB, Weiss S, Wilhelm C, Macpherson AJ, Schild H, Diefenbach A, Probst HC. Microbiota-Induced Type I Interferons Instruct a Poised Basal State of Dendritic Cells. Cell 2020;181(5):1080-1096.e19

Wilharm A, Brigas HC, Sandrock I, Ribeiro M, Amado T, Reinhardt A, Demera A, Hoenicke L, Strowig T, Carvalho T, Prinz I, Ribot JC. Microbiota-dependent expansion of testicular IL-17-producing Vgamma6(+) gammadelta T cells upon puberty promotes local tissue immune surveillance. Mucosal Immunol. 2021;14(1):242-252

Willers M, Ulas T, Völlger L, Vogl T, Heinemann AS, Pirr S, Pagel J, Fehlhaber B, Halle O, Schöning J, Schreek S, Löber U, Essex M, Hombach P, Graspeuntner S, Basic M, Bleich A, Cloppenborg-Schmidt K, Künzel S, Jonigk D, Rupp J, Hansen G, Förster R, Baines JF, Härtel C, Schultze JL, Forslund SK, Roth J, Viemann D. S100A8 and S100A9 are Important for Postnatal Development of Gut Microbiota and Immune System in Mice and Infants. Gastroenterology 2020;159(6):2130-2145.e5

Übersichtsarbeiten

Deseke M, Prinz I. Ligand recognition by the gammadelta TCR and discrimination between homeostasis and stress conditions. Cellular&Molecular Immunology 2020;17(9):914-924

Fichtner AS, Ravens S, Prinz I. Human gammadelta TCR Repertoires in Health and Disease. Cells 2020;9(4):E800 [pii]

Herrmann T, Karunakaran MM, Fichtner AS. A glance over the fence: Using phylogeny and species comparison for a better understanding of antigen recognition by human gammadelta T-cells. Immunol.Rev. 2020;298(1):218-236

Hovav AH, Wilharm A, Barel O, Prinz I. Development and Function of gammadeltaT Cells in the Oral Mucosa. J.Dent.Res. 2020;99(5):498-505

Lewejohann L, Schwabe K, Häger C, Jirkof P. Impulse for animal welfare outside the experiment. Lab.Anim. 2020;54(2):150-158

Rampoldi F, Ullrich L, Prinz I. Revisiting the Interaction of gammadelta T-Cells and B-Cells. Cells 2020;9(3):E743 [pii]

Promotionen

de Barros M, Joana L (Dr. rer. nat. Immunology M.Sc. Medical Biochemistry): Investigating the role of miR-181ab-1 in development and function of intraepithelial lymphocytes.

Odak I (Dr. rer. nat.): Analysis and manipulation of donor T cells for the prevention of acute Graft versus Host disease.

Schröder S (Dr. med.): Steuerelemente bei der Wanderung dendritischer Zellen: Funktionelle Untersuchungen in der dreidimensionalen Kollagenmatrix zu CCR7-Liganden und Lymphknoten-Stromazellen.

Tan L (PhD M.Sc. Veterinary Medicine): Tissue adaptation of IL-17-producing γ T cells.

Institut für Klinische Chemie

Direktor: Prof. Dr. Korbinian Brand

Tel.: 0511-532 6613 • E-Mail: Brand.Korbinian@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-klinische-chemie

Keywords: Signalübertragung/Genregulation, Molekulare Diagnostik, Referenzsysteme, Toleranz, Auflösung von Entzündung, Monozyten/Makrophagen, NF-kappaB, GSK3beta, Lymphozytenbiologie, Lungenentzündung, Virale Infektion, Allergie, Mastzellen, Membrane Trafficking, Aktin-Zytoskelett, sterile Entzündung, Harnsäure, angeborene Immunität, Immunrezeptoren, Inflammasom

Forschungsprofil

Die wissenschaftliche Tätigkeit unseres Instituts ist auf folgende Schwerpunkte ausgerichtet:

1. Untersuchung von Mechanismen der Signalübertragung in Immunzellen
(Leitung: Prof. Dr. Brand, Dr. Huber, Dr. Neumann)
Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung in monozytären und granulozytären Zellen mit Bezug zu entzündlich-immunologischen Prozessen. Ein Schwerpunkt stellt dabei die auf systembiologische Methoden gestützte Untersuchung von Mechanismen dar, die an der Terminierung inflammatorischer Signalübertragung und der Entstehung verschiedener Toleranzformen beteiligt sind und somit eine Relevanz für akute und chronisch-entzündliche Erkrankungen besitzen.

2. Zelluläre und molekulare Mechanismen von Entzündungsreaktionen
(Leitung: Prof. Dr. Lee, Dr. Föger)
Die Forschungsgruppe für Entzündungsforschung untersucht neuartige regulatorische Motive bei Entzündungsreaktionen in Hinblick auf die Immunabwehr gegen Infektionen. Das übergreifende Forschungsziel ist hierbei die Identifizierung molekularer und zellulärer Schlüsselmechanismen die Entzündungsreaktionen zugrunde liegen, als auch die Entwicklung neuartiger Perspektiven für klinische Anwendungen. Die Studien verfolgen einen multidisziplinären Forschungsansatz, bei dem zellbiologische, immunologische und genetische Methoden in Kombination mit Tier- und Krankheitsmodellen eingesetzt werden.

3. Molekulare Diagnostik
(Leitung: Prof. Dr. Lichtinghagen)
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).

4. Referenzsysteme und Drug Monitoring
(Leitung: Dr. Grote-Koska, Prof. Dr. Brand)
In diesen Projekten wurden Referenzsysteme für Messgrößen im Serum untersucht und entwickelt, z.B. zur Bestimmung des pH, von Elektrolyt- und Substratkonzentrationen, sowie für verschiedene Pharmaka im Plasma oder Blut. Das Kalibrierlabor ist akkreditiert nach ISO 17025 und ISO 15195, seine Kompetenz für die Kalibrierung von standardisierten Verfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen ist international anerkannt. Darüber hinaus wurde ein Referenzverfahren für Hämoglobin im Blut etabliert und ist mittlerweile auf internationaler Ebene anerkannt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Entzündung durch die Erkennung kristalliner Stoffe durch das Immunsystem

Crystallopathies are a diverse set of medical conditions where the formation of crystals is the basis of or at least a contributing factor to the disease. In the most common form of arthritis, uric acid precipitates mainly in the joints of patients with hyperuricemia in the form of monosodium urate (MSU). They induce a strong inflammatory response, which is then called a gout flare. The sterile inflammation during a gout flare is barely distinguishable from microbe-induced inflammation. This makes it likely, that MSU crystals also activate similar pattern recognition receptors as microbes. It is known that MSU crystals activate immune cells and the complement system. It is, however, unclear what role immune receptors play in these processes. As a postdoc I had found the inhibitory immunoreceptor Clec12A to recognizes MSU crystals, so we set out to test the risky proposition that the immune system has receptors that more or less specifically recognize non-microbial crystals.

At first, we failed to find receptors that bind to crystals by testing proteins structurally similar to Clec12A or other receptors implicated in crystal recognition. We then decided to first systematically identify soluble crystal binding proteins from human body fluids,

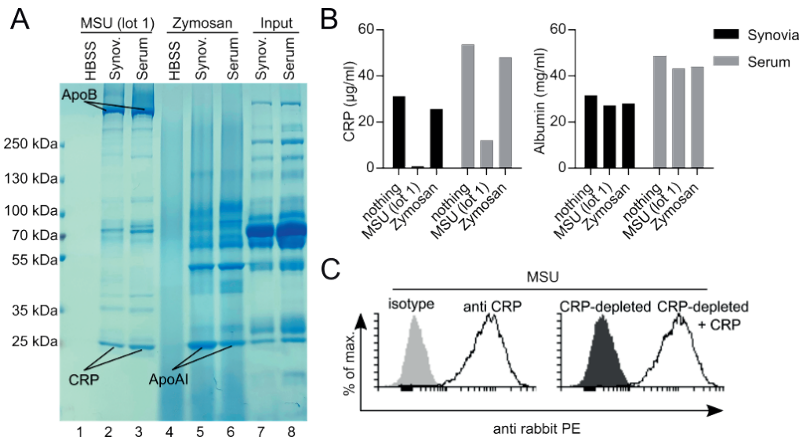


Abb. 1: Figure 1. CRP is a major MSU crystal-binding protein in human body fluids A. Coomassie-stained SDS-PAGE of proteins purified from human synovial fluid (synov.) or serum of a patient with pseudogout. Proteins identified by mass spectrometry (apoB, CRP, apoAI) are indicated. B. Concentration of CRP and albumin in synovia and serum after incubation with MSU or zymosan. C. Flow cytometric analysis of CRP binding to MSU crystals in CRP-containing serum (left panel), and after depletion of CRP and reconstitution with purified CRP (right panel). Adapted from Ref. 2 of our own publications (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

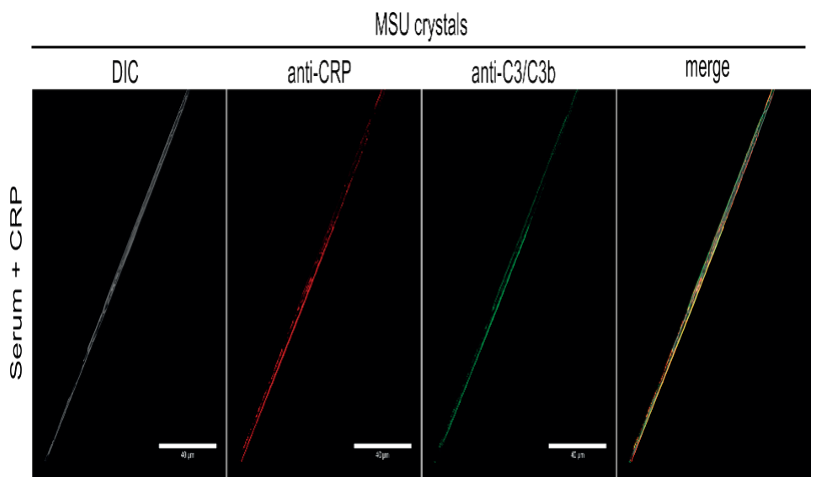


Abb. 2: Figure 2. Colocalization of CRP and C3 on MSU crystals MSU crystals were opsonized with human serum containing purified CRP. Bound CRP and C3 were stained with fluorophore-conjugated antibodies and crystals were analyzed by confocal microscopy. Adapted from Ref. 2 of our own publications (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

when we unexpectedly caught a break. Within the MSU crystal-binding plasma proteins that we identified by state-of-the-art LC-MS (together with our collaborator Andreas Pich) we found several transmembrane receptors bound to the crystals. One of them was the scavenger receptor MARCO, for which we could show strong binding to unopsonized MSU crystals and two other types of crystals: calcium oxalate monohydrate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals. It was known that MARCO recognizes environmental particles like silica. Together this suggests that MARCO is suitable to recognize various particulate matters (when not opsonized) including endogenous crystals.

Among the soluble MSU crystal-binding proteins, we identified by LC-MS from plasma and synovial fluid, many were known to be involved in immune recognition. Of these proteins, we found strongest binding for the pentraxin C-reactive protein (CRP), which is a major acute phase protein in humans and is strongly induced during gout flares. It was the second most abundant protein on MSU crystals incubated in body fluids of individuals with an acute phase reaction (most abundant being apoB)(Figure 1A). Binding was strong enough to deplete CRP from human body fluids by incubation with MSU crystals (Figure 1B). Binding of CRP to crystals could also be shown by flow cytometry (Figure 1C) or fluorescence microscopy (data not shown). To test the impact of CRP binding on crystal opsonization, we quantified MSU crystal-binding proteins in the presence and absence of CRP by LC-MS. This showed that CRP was required to fixate complement factors C1 and MASP-1 on the surface of MSU crystals. Recruitment of the central complement factor C3 was also partly dependent on CRP. Recruitment of C3 by CRP could be verified by showing colocalization of C3 and CRP on the surface of MSU crystals (Figure 2).

Thus, we found we found the first specific sensor protein that recognizes MSU crystals to activate the complement system, nearly 50 years after the observation that these crystals activate the complement system. We have recently published these findings.

» Projektleitung: Neumann, Konstantin (Dr.); Kooperationspartner: Combes, Christèle (Prof. Dr.), CIRIMAT, Université de Toulouse, Toulouse, Frankreich; Mulay, Shrikant R. (Prof. Dr.), Pharmacology Division, CSIR-Central Drug Research Institute, Lucknow, Indien; Lepenies, Bernd (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; Pich, Andreas (Prof. Dr.) Institut für Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover; Witte, Torsten (Prof. Dr.) Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Die Rolle von Membrantransport-Regulatoren bei Mastzellvermittelten allergischen Erkrankungen

» Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr.); Kooperationspartner: ; Graßl, Guntram (Prof. Dr.) Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Entwicklung von Referenzsystemen für international standardisierte Messverfahren

» Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr.), Grote-Koska, Denis (Dr.); Kooperationspartner: Bastkowski, Frank (Dr.), Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Braunschweig, Deutschland; Förderung: Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

Forschung und Stiftungsprojekt "Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik"

» Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

Identifikation und funktionelle Charakterisierung heparinbindender Rezeptoren auf T-Zellen.

» Projektleitung: Huber, Rene (Dr.); Kooperationspartner: ; Weißenborn, Karin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Dr. Robert Pfleger-Stiftung

KHH-Innovationspreis CYP Studie

» Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.); Förderung: KKH Kaufmännische Krankenkasse

The role of the membrane traficking regulator Rin3 in neutrophil-mediated anti-microbial defense mechanisms

» Projektleitung: Föger, Niko (Dr.); Förderung: Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

Untersuchung der regulatorischen Funktion von Interferon-gamma bei der Terminierung TNF-induzierter Signalübertragung

» Projektleitung: Bikker, Rolf (Dr.); Kooperationspartner: ; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung für Genomics (Research Core Unit Genomics-RCUG), Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

Untersuchungen zur B-Zell-spezifischen Rolle von Toso bei der T-Zell-vermittelten Immunpathologie: Aufklären von Grundprinzipien und Entwicklung therapeutischer Strategien

» Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Chan, Andrew C (Dr.), Genentech, San Francisco, California, Vereinigte Staaten von Amerika; Graßl, Guntram (Prof. Dr.) Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Alberts A, Klingberg A, Hoffmeister L, Wessig AK, Brand K, Pich A, Neumann K. Binding of Macrophage Receptor MARCO, LDL, and LDLR to Disease-Associated Crystalline Structures. Front.Immunol. 2020;11:596103

Alberts A, Klingberg A, Wessig AK, Combes C, Witte T, Brand K, Pich A, Neumann K. C-reactive protein (CRP) recognizes uric acid crystals and recruits proteases C1 and MASP1. Sci.Rep. 2020;10(1):6391

Azibani F, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, Dowling W, Pietzsch S, Briton O, Baard J, Abou Moulig V, König T, Berliner D, Libhaber E, Schlothauer S, Anthony J, Lichtinghagen R, Bauersachs J, Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D. Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers. ESC.Heart Fail. 2020;7(2):512-522

Binder G, Weber K, Rieflin N, Steinruck L, Blumenstock G, Janzen N, Franz AR. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. Clin.Endocrinol.(Oxf) 2020;93(3):305-311

Claus R, Berliner D, Bavendiek U, Vodovar N, Lichtinghagen R, David S, Patecki M, Launay JM, Bauersachs J, Haller H, Hiss M, Balzer MS. Soluble neprilysin, NT-proBNP, and growth differentiation factor-15 as biomarkers for heart failure in dialysis patients (SONGBIRD). Clin.Res.Cardiol. 2020;109(8):1035-1047

Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang MS, Greite R, Hartung D, Derlin T, Fegbeutel C, Tudorache I, Jüttner B, Wiese B, Lichtinghagen R, Haller H, Haverich A, Wacker F, Warnecke G, Gueler F. Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99(49):e22445

Gillmann HJ, Dieding J, Schrimpf C, Janssen H, Sahlmann B, Rustum S, Aper T, Lichtinghagen R, Teebken OE, Theilmeier G, Larmann J. Prospective evaluation of preoperative lung ultrasound for prediction of perioperative outcome and myocardial injury in adult patients undergoing vascular surgery (LUPPO study). Minerva Anestesiol. 2020;86(11):1151-1160

Groh A, Rhein M, Roy M, Gessner C, Lichtinghagen R, Heberlein A, Hillemacher T, Bleich S, Walter M, Frieling H. Trauma Severity in Early Childhood Correlates with Stress and Satiety Hormone Levels in a Pilot Cohort Receiving Diamorphine Maintenance Treatment. Eur.Addict.Res. 2020;26(2):103-108

Grote-Koska D, Brand K. Using ISO/TS 20914:2019 to calculate the measure-

ment uncertainty of immunosuppressive drugs in a clinical laboratory. Scand.J.Clin. Lab.Invest. 2020;80(4):309-312

Grote-Koska D, Klauke R, Kaiser P, Kramer U, Macdonald R, Lerche D, Staaden A, Brand K, Schumann G. Total haemoglobin - a reference measuring system for improvement of standardisation. Clin.Chem.Lab.Med. 2020;58(8):1314-1321

Huber R, Augsten S, Kirsten H, Zell R, Stelzner A, Thude H, Eidner T, Stuhlmüller B, Ahnert P, Kinne RW. Identification of New, Functionally Relevant Mutations in the Coding Regions of the Human Fos and Jun Proto-Oncogenes in Rheumatoid Arthritis Synovial Tissue. Life.(Basel) 2020;11(1):5

Huber R, Stuhlmüller B, Kunisch E, Kinne RW. Discrepancy between Jun/Fos Proto-Oncogene mRNA and Protein Expression in the Rheumatoid Arthritis Synovial Membrane. J 2020;3(2):181-194

Janke E, Groh A, Mühle C, Dürsteler-MacFarland KM, Wiesbeck GA, Kornhuber J, Jahn K, Groeschl M, Lichtinghagen R, Frieling H, Bleich S, Hillemacher T, Lenz B, Heberlein A. Association of Testosterone Levels and Steroid 5-Alpha-Reductase 2 Polymorphisms with Opioid Craving. Neuropsychobiology 2021;80(1):64-73

Janssen H, Felgner L, Kummer L, Gillmann HJ, Schrimpf C, Rustum S, Lichtinghagen R, Sahlmann B, Weigand MA, Teebken OE, Theilmeier G, Larmann J. Sequential Surgical Procedures in Vascular Surgery Patients Are Associated With Perioperative Adverse Cardiac Events. Front.Cardiovasc.Med. 2020;7:13

Laeremans H, Turner C, Andersson T, de Juan JAC, Gerrard A, Heiner-Fokkema MR, Herebian D, Janzen N, la Marca G, Rudebeck M. Inter-laboratory analytical improvement of succinylacetone and nitisinone quantification from dried blood spot samples. JIMD Rep. 2020;53(1):90-102

Rund KM, Nolte F, Doricic J, Greite R, Schott S, Lichtinghagen R, Gueler F, Schebb NH. Clinical blood sampling for oxylipin analysis - effect of storage and pneumatic tube transport of blood on free and total oxylipin profile in human plasma and serum. Analyst 2020;145(6):2378-2388

Sander J, Terhardt M, Janzen N. Study on the Metabolic Effects of Repeated Consumption of Canned Ackee. J.Agric. Food Chem. 2020;68(49):14603-14609

Sieweke JT, Pfeffer TJ, Biber S, Chatterjee S, Weissenborn K, Grosse GM, Hagemus J, Derda AA, Berliner D, Lichtinghagen R, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Bär C, Thum T, Bavendiek U. miR-21 and NT-proBNP Correlate with Echocardiographic Parameters of Atrial Dysfunction and Predict Atrial Fibrillation. J.Clin.Med. 2020;9(4):1118

Stahl K, Bikker R, Seeliger B, Schmidt JJ, Schenk H, Schmidt BMW, Welte T, Haller H, Hoeper MM, Brand K, David S. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock. J.Intensive Care Med. 2020.

Stauss RD, Grosse GM, Neubert L, Falk CS, Jonigk D, Kühnel MP, Gabriel MM, Schuppner R, Lichtinghagen R, Wilhelmi M, Weissenborn K, Schrimpf C. Distinct systemic cytokine networks in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Sci.Rep. 2020;10(1):21963

Vaclavik J, Madrova L, Kouril S, de Sousa J, Brumarova R, Janeckova H, Jacova J, Friedecky D, Knapkova M, Kluijtmans LAJ, Grünert SC, Vaz FM, Janzen N, Wanders RJA, Wevers RA, Adam T. A newborn screening approach to diagnose 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. JIMD Rep. 2020;54(1):79-86

van Gemmeren T, Schuppner R, Grosse GM, Fering J, Gabriel MM, Huber R, Worthmann H, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Early Post-Stroke Infections Are Associated with an Impaired Function of Neutrophil Granulocytes. J.Clin.Med. 2020;9(3):E872 [pii]

Wehner JE, Boehne M, David S, Brand K, Tiede A, Bikker R. Activated Clotting Time (ACT) for Monitoring of Low-Dose Heparin: Performance Characteristics in Healthy Adults and Critically Ill Patients. Clin.Appl.Thromb.Hemost. 2020;26.

Xin L, Mika J, Horbert V, Bischoff S, Schubert H, Borowski J, Maenz S, Huber R, Sachse A, Illerhaus B, Kinne RW. Systematic Postoperative Assessment of a Minimally-Invasive Sheep Model for the Treatment of Osteochondral Defects. Life.(Basel) 2020;10(12):332

Übersichtsarbeiten

Hoffmeister L, Diekmann M, Brand K, Huber R. GSK3: A Kinase Balancing Promotion and Resolution of Inflammation. Cells 2020;9(4):820

Promotionen

Alberts A (Dr. rer. nat. M.Sc. Infection Biology): Recognition of crystalline struc-

tures by the innate immune system.

Stipendien

Hoffmeister, Leonie: Modulators of TNF tolerance and late phase signaling

Shaverskyi, Anton: Functional characterization of the Golgi-associated protein Coronoin 7 in immune cells

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brand, Korbinian (Prof. Dr.): Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik (SPMD) der Dt. Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutschland, Wissenschaftlicher Sekretär

Grote-Koska, Denis (Dr.): Dt. Kalibrierdienst, FA12 (DKD), Deutschland, Vorsitzende/r; DKD-Vorstandsmitglied, Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB), Wissenschaftlicher Berater; Arbeitsgruppe Pankreasenzyme in der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (WG-PE, IFCC), Italien, Vorsitzende/r; International Organization for Standardization (ISO), Schweiz, Mitglied; Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM), Frankreich, Mitglied in Review Teams

Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.): Präsidium der Dt. Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutschland, Vorstandsmitglied; Weiterbildungskommssion für Klinische Chemiker der DGKL, Deutschland, Stellvertretender Vorsitzender

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Direktor: Prof. Dr. Dirk Schlüter

Tel.: 0511-532 6769 • E-Mail: Schlueter.Dirk@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institut-fuer-medizinische-mikrobiologie-und-krankenhaushygiene

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. Am Institut bestehen zurzeit acht wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen, durch Drittmittel gefördert und in bestehende Forschungsverbünde der MHH eingebunden sind. Die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Dirk Schlüter untersucht Mechanismen der Regulation von Immunantworten durch Ubiquitin-modifizierende Proteasen bei bakteriellen Infektionen. Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von Dr. Gopala Krishna ist die Forschung über Pathomechanismen der zerebralen Malaria. Prof. Dr. Guntram Graßl hat eine DZIF W2-Professur „Medizinische Mikrobiomforschung" und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten sind Wirt-Pathogen-Mikrobiota Interaktionen. Prof. Dr. Andreas Klos charakterisiert mit seiner Gruppe Pathomechanismen von obligat intrazellulären Chlamydien, deren Interaktion mit dem Immunsystem sowie Antibiotika mit einem neuen Wirkprinzip. Schwerpunkt der von Herrn PD Dr. Lochner geleiteten Arbeitsgruppe sind Mechanismen der Immunregulation von verschiedenen Gruppen von Innate Lymphoid Cells bei bakteriellen Infektionen. Herr Dr. Vital untersucht mit seiner Arbeitsgruppe die Bedeutung des intestinalen Mikrobioms bei verschiedenen humanen Erkrankungen, die funktionellen Eigenschaften des Darmmikrobioms und die Auswirkung von Antibiotikaresistenzen von Bakterien auf ihre Fähigkeit im Darm zu persistieren. Die gemeinsam mit dem TWINCORE eingerichtete Nachwuchsgruppe von Herrn Dr. Winstel untersucht die Wirt-Pathogen Interaktion von humanen Makrophagen mit Staphylococcus aureus. Die von Herrn Prof. Dr. Franz-Christoph Bange geleitete Krankenhaushygiene führt Forschungsarbeiten zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen und zur Transmission nosokomialer Krankheitserreger sowie zu systematischen umfassenden Interventionen durch.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Charakterisierung der Interaktion von blutgruppenverwandten Glykosyltransferasen und der intestinalen Mikrobiota mittels Multi-omics-Anwendungen im Rahmen des SPP Intestinal Microbiota

Die Rolle der intestinalen Fucosylierung für Salmonella Infektionen

Salmonellen gehören zu den wichtigsten darmpathogenen Erregern. Die sogenannten nicht-typhoidalen Salmonella enterica Serovare (z.B. S. Typhimurium, S. Enteritidis) verursachen meist selbstlimitierende Darmentzündungen mit Durchfall und Erbrechen. Im Gegensatz dazu rufen die typhoidalen Serovare (wie S. Typhi und S. Paratyphi) systemi-

sche und oft lebensbedrohliche Erkrankungen hervor. Salmonellen werden mit kontaminierten Nahrungsmitteln aufgenommen, durchwandern im Darm den stark glykosylierten Mukus und invadieren mit Hilfe von Adhesinen und Virulenzfaktoren, die über ein Typ 3 Sekretionssystem in die Wirtszellen gebracht werden, in das Epithel. Die Mukusschicht und das Darmepithel bilden eine kritische Barriere, die sowohl mit kommensalen als auch mit pathogenen Mikroorganismen interagiert.

Die Glykosylierung der Mukusschicht und der Epithelzellen spielt eine wichtige Rolle für die Zusammensetzung der kommensalen Mikrobiota und für die Interaktion mit Pathogenen. Die meisten Blutgruppen-verwandten Glykosyltransferasen wie Fut2 und B4galnt2 werden auch im Darmepithel exprimiert. Wir hatten bereits früher gezeigt, dass Expression der Glykosyltransferase β-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (B4galnt2) die Suszeptibilität gegenüber Salmonella durch die Veränderung der intestinalen Mikrobiota entscheidend beeinflusst (Rausch, Steck et al., PLoS Pathogens, 2015). Die α-1,2-Fucosyltransferase (Fut2) addiert einen Fucose-Rest und Glykoproteine oder -lipide und ist verantwortlich für die Expression von ABO- und Lewis-Histo-Blutgruppen-Antigenen im Darm-Epithel. Etwa 20% der Menschen tragen eine Mutation im FUT2 Gen, was zu einer fehlenden Fucosylierung im Darm führt und damit zu einer erhöhten Resistenz gegenüber Norovirus Infektionen, aber auch zu einem erhöhten Risiko für chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Salmonella enterica kodiert in seinem Genom 13 verschiedene Fimbrien, mit denen es an Zellen haften kann. Allerdings ist die Expression der Fimbrien stark reguliert und bis auf Typ 1 Fimbrien werden alle nur in vivo im Darmlumen exprimiert, was die Untersuchung ihrer Funktionen erschwert. Um die Rolle der intestinalen Fucosylierung für Salmonella Infektionen zu untersuchen, verwenden wir in vivo und in vitro Infektionsmodelle. Dabei zeigte sich, dass Fut2-defiziente Mäuse eine verminderte Bakterienlast sowie eine stark verminderte Darmentzündung (gemessen an sekretiertem Lipocalin-2 und an histopathologischen Veränderungen (Abbildung 1)) hatten gegenüber Wildtyp-Tieren. Das std-Fimbrienoperon von S. Typhimurium kodiert für Std-Fimbrien, die terminale α(1,2)-Fucose-Reste binden

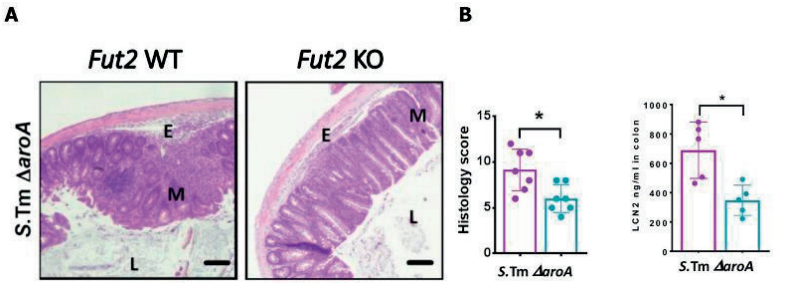


Abb. 1: Fehlende Fucosylierung im Darmepithel (Fut2 KO) führt zu einer verminderten Entzündung nach Infektion mit Salmonella Typhimurium (S.Tm). A. H&E Färbung von Gewebsschnitten des Zökums. Ödem in der Submukosa (E), Mukosa (M) und Lumen (L). B. Entzündungsgrad gemessen am histologischen Entzündungsgrad mittels Lipocalin-1 (Lcn2) im Fäzes. Aus Suwandi et al., PLOS Pathogens (https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007915 July 22, 2019).

können. Infektionen mit einer isogenen Mutante von S. Typhimurium, die keine Std-Fimbrien mehr machen konnte, führten zu einer vergleichbaren Kolonisierung von Mäusen unabhän-

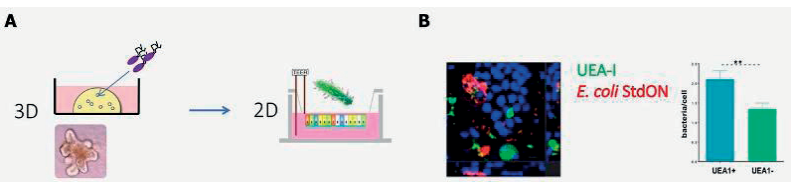


Abb. 2: A. Schematische Darstellung: Primäre Darmepithelorganoide werden in einem Matrigeltropfen kultiviert und bilden auf permeablen Transwell-Filtern einen komplexen, polarisierten 2D Monolayer, der die verschiedenen Epithelzelltypen enthält. B. Konfokale Aufnahme eines Monolayers, der die Bindung von E. coli, die std aus Salmonella exprimieren (E. coli StdON, rot) an fucosylierte Zellen (gefärbt mit dem Lektin Ulex Europaeus Aggluttinin (UEA-1, grün) zeigt. Die Zellkerne sind mit DAPI gefärbt (blau). Aus Suwandi et al., PLOS Pathogens (https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007915 July 22, 2019).

gig von der Fucosylierung im Darm. Weiterhin konnten wir mit Hilfe von Reporterstämmen zeigen, dass nur bestimmte Subpopulationen der Salmonellen im Darmlumen std Fimbrien exprimieren, diese aber nach Invasion in das Epithel abschalten. Mittels in vitro Analysen von primären Darmepithelzellorganoiden und mit Kompetitionsassays haben wir die spezifische Bindung von Salmonella an fucosylierte Zellen in Abhängigkeit der std-Fimbrien Expression nachgewiesen (Abbildung 2). Unsere Ergebnisse geben neue Aufschlüsse auf die Funktion von intestinalen Glykanen im Epithel, das eine zentrale Rolle als Eintrittpforte der Infektion mit enteropathogenen Organismen spielt.

» Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baines, John (Prof. Dr.), Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie, Gal-Mor, Ohad (Prof. Dr.), Sheba Medical Center, , Casadesus, Josep (Prof. Dr.), Universidad de Sevilla, Sevilla, Spanien Hensel, Michael (Prof. Dr.), Universität Osnabrück; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

CDInfekt

» Projektleitung: Lochner, Matthias (PD Dr.); Förderung: Technische Universität Braunschweig

Charakterisierung von angeborenen lymphoiden Zellen unter homöostatischen und entzündlichen Bedingungen mittels epigenetischer Profilierung. Schwerpunkt: Innate Lymphoid Cells im Rahmen des SPP 1937 Innate Lymphoid Cells

» Projektleitung: Lochner, Matthias (PD Dr.); Kooperationspartner: Flöß, Stefan (Dr.), HZI, Braunschweig; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Der C3a-Rezeptor als Modulator der spezifischen zellulären Immunantwort im Maus-Pneumoniemodell mit Chlamydia psittaci

» Projektleitung: Klos, Andreas Harald Franz (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

DZIF - Associate Professorship "Medical Microbiomics"

» Projektleitung: Schlüter, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

DZIF - TTU

» Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

DZIF MD Programme, TI 07.003

» Projektleitung: Vital, Marius (Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

Forschungskooperation Niedersachsen - Israel: New strategies to prevent host cells infection by Salmonella enterica using bioactive non-antiobiotic compounds.

» Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gal-Mor, Ohad (Prof. Dr.), Sheba Medical Center, Hensel, Michael (Prof. Dr.), Universität Osnabrück; Förderung: Volkswagen-Stiftung

Nationales Forschungsnetzwerk Universität zu Covid-19 - Projekt B-Fast

» Projektleitung: Schlüter, Dirk (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Scheithauer, Simone (Prof. Dr.), Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland; Förderung: Charité Berlin Universitätsmedizin

RESIST TP C4 Structural and functional analysis of deubiquitination enzymes as regulators and therapeutic targets

» Projektleitung: Schlüter, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB 854 Molekulare Organisation der zellulären Kommunikation im Immunsystem: Plastizität und zelltypspezifische Funktion von OTUB1 bei Infektionen

» Projektleitung: Schlüter, Dirk (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Naumann, Michael (Prof. Dr.), Otto von Guericke-Universität Magdeburg, ,; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

SFB 854 Molekulare Organisation der zellulären Kommunikation im Immunsystem: Rolle der Deubiquitinase Cezanne (OTUD7B) in Astrozyten und Dendritischen Zellen im Krankheitsverlauf der experimentellen zerebralen Malaria

» Projektleitung: Gopala Krishna, Nishanth (Dr.); Kooperationspartner: Wang, Xu (Dr.), Wenzhou Medical University, ,; Förderung: Universitätsklinikum Magdeburg

SFB 900 - Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle. Wirts- und bakterielle Faktoren, die zu chronischen Salmonella-Infektionen führen

» Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Weiterentwicklung Ringversuche Bakteriologie A und B: Entwicklung und Evaluation neuer Module

» Projektleitung: Schlüter, Dirk (Prof. Dr.); Ziesing, Stefan (Dr.); Förderung: INSTAND e.V.

Originalpublikationen

Ahrenstorf G, Jablonka A, Ernst D, Bange FC, Heiken H, Witte T, Schmidt RE, Stoll M. Improved prognosis of infection with M. genavense in immune compromized HIV patients after introduction of combined antiretroviral therapy. J.Acquir.Immune Defic.Syndr. 2021;86(1):e9-e12

Baier C, Albrecht UV, Ebadi E, Vonberg RP, Schilke R. Knowledge about hand hygiene in the Generation Z: A questionnaire-based survey among dental students, trainee nurses and medical technical assistants in training. Am.J.Infect.Control 2020;48(6):708-712

Baier C, Ebadi E, Mett TR, Stoll M, Küther G, Vogt PM, Bange FC. Epidemiologic and Molecular Investigation of a MRSA Outbreak Caused by a Contaminated Bathtub for Carbon Dioxide Hydrotherapy and Review of the Literature. Can.J.Infect.Dis.Med.Microbiol. 2020;2020:1613903

Baier C, Linke L, Eder M, Schwab F, Chaberny IF, Vonberg RP, Ebadi E. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. PLoS One 2020;15(1):e0227772

Bonifacius A, Goldmann O, Floess S, Holtfreter S, Robert PA, Nordengrün M, Kruse F, Lochner M, Falk CS, Schmitz I, Bröker BM, Medina E, Huehn J. Staphylococcus aureus Alpha-Toxin Limits Type 1 While Fostering Type 3 Immune Responses. Front.Immunol. 2020;11:1579

Carriche GM, Almeida L, Stüve P, Velasquez L, Dhillon-LaBrooy A, Roy U, Lindenberg M, Strowig T, Plaza-Sirvent C, Schmitz I, Lochner M, Simon AK, Sparwasser T. Regulating T-cell differentiation through the polyamine spermidine. J.Allergy Clin.Immunol. 2021;147(1):335-348.e11

Chhatwal P, Ebadi E, Thol F, Koenecke C, Beutel G, Ziesing S, Schluter D, Bange FC, Baier C. Prospective infection surveillance and systematic screening for vancomycin-resistant enterococci in hematologic and oncologic patients - findings of a German tertiary care center. J.Glob.Antimicrob.Resist 2020;22:102-105

Derer S, Brethack AK, Pietsch C, Jendrek ST, Nitzsche T, Bokemeyer A, Hov JR, Schäffler H, Bettenworth D, Grassl GA, Sina C. Inflammatory Bowel Disease-associated GP2 Autoantibodies Inhibit Mucosal Immune Re-

sponse to Adherent-invasive Bacteria. Inflamm.Bowel Dis. 2020;26(12):1856-1868

Estibariz I, Ailloud F, Woltemate S, Bunk B, Spröer C, Overmann J, Aebischer T, Meyer TF, Josenhans C, Suerbaum S. In Vivo Genome and Methylome Adaptation of cag-Negative Helicobacter pylori during Experimental Human Infection. MBio 2020;11(4):e01803-20 [pii]

Galeev A, Suwandi A, Bakker H, Oktiviyari A, Routier FH, Krone L, Hensel M, Grassl GA. Proteoglycan-Dependent Endo-Lysosomal Fusion Affects Intracellular Survival of Salmonella Typhimurium in Epithelial Cells. Front.Immunol. 2020;11:731

Gamrekelashvili J, Kapanadze T, Sablotny S, Ratiu C, Dastagir K, Lochner M, Karbach S, Wenzel P, Sitnow A, Fleig S, Sparwasser T, Kalinke U, Holzmann B, Haller H, Limbourg FP. Notch and TLR signaling coordinate monocyte cell fate and inflammation. Elife 2020;9:e57007

Ganzenmueller T, Kaiser R, Baier C, Wehrhane M, Hilfrich B, Witthuhn J, Flucht S, Heim A. Comparison of the performance of the Panther Fusion respiratory virus panel to R-Gene and laboratory developed tests for diagnostic and hygiene screening specimens from the upper and lower respiratory tract. J.Med.Microbiol. 2020;69(3):427-435

Horstmann JA, Lunelli M, Cazzola H, Heidemann J, Kuhne C, Steffen P, Szefs S, Rossi C, Lokareddy RK, Wang C, Lemaire L, Hughes KT, Uetrecht C, Schlüter H, Grassl GA, Stradal TEB, Rossez Y, Kolbe M, Erhardt M. Methylation of Salmonella Typhimurium flagella promotes bacterial adhesion and host cell invasion. Nat.Commun. 2020;11(1):2013

Joean O, Thiele T, Schütz K, Schwerk N, Sedlacek L, Kalsdorf B, Baumann U, Stoll M. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: a report of cosmopolitan microbial migration and an analysis of best management practices. BMC Infect.Dis. 2020;20(1):678

Kini A, Singh AK, Riederer B, Yang I, Tan Q, di Stefano G, Tan Q, Xiao F, Xia W, Suerbaum S, Seidler U. Slc26a3 deletion alters pH-microclimate, mucin biosynthesis, microbiome composition and increases the TNFalpha expression in murine colon. Acta Physiol.(Oxf) 2020;230(2):e13498

Mamareli P, Kruse F, Lu CW, Guderian M, Floess S, Rox K, Allan DSJ, Carlyle JR, Brönstrup M, Müller R, Berod L, Sparwasser T, Lochner M. Targeting cellular fatty acid synthesis limits T helper and innate lymphoid cell function during intestinal inflammation and infection. Mucosal Immunol. 2021;14(1):164-176

Mulas F, Wang X, Song S, Nishanth G, Yi W, Brunn A, Larsen PK, Isermann B, Kalinke U, Barragan A, Naumann M, Deckert M, Schlüter D. The deubiquitinase OTUB1 augments NF-kappaB-dependent immune responses in dendritic cells in infection and inflammation by stabilizing UBC13. Cellular&Molecular Immunology 2020;

Osbelt L, Thiemann S, Smit N, Lesker TR, Schröter M, Galvez EJC, Schmidt-Hohagen K, Pils MC, Mühlen S, Dersch P, Hiller K, Schlüter D, Neumann-Schaal M, Strowig T. Variations in microbiota composition of laboratory mice influence Citrobacter rodentium infection via variable short-chain fatty acid production. PLoS Pathog. 2020;16(3):e1008448

Rennekampff HO, Mirastschijski U, Aumann E, Bargfrede H, Gille J, Haas R, Hartmann B, Hirche C, Hirsch U, Horter J, Kapalschinksi N, Kheiri T, Kopp R, Krauss S, Kückelhaus M, Lehnhardt M, Pauli H, Rubenbauer J, Schiefer JL, Sinnig M, Sorg H, Stolle A, Suchodolski K, Wollborn S, Ziegenthaler H, Ziesing S, Menke H. Optimierung der chirurgischen Behandlung Brandverletzter: Auszüge aus der fachübergreifenden S2k-Leitlinie"Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen". Handchir.Mikrochir.Plast.Chir. 2020;52(6):497-504

Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, Boyle EC, Warnecke G, Tudorache I, Shrestha M, Schmitto JD, Martens A, Rojas SV, Ziesing S, Bochkareva S, Kuehn C, Haverich A. Bacteriophage Therapy for Critical Infections Related to Cardiothoracic Surgery. Antibiotics (Basel) 2020;9(5):232.

Smoczek M, Vital M, Wedekind D, Basic M, Zschemisch NH, Pieper DH, Siebert A, Bleich A, Buettner M. A combination of genetics and microbiota influences the severity of the obesity phenotype in diet-induced obesity. Sci.Rep. 2020;10(1):6118

Solbach P, Chhatwal P, Woltemate S, Tacconelli E, Buhl M, Autenrieth IB, Vehreschild MJGT, Jazmati N, Gerhard M, Stein-Thoeringer CK, Rupp J, Ulm K, Ott A, Lasch F, Koch A, Manns MP, Suerbaum S, Bachmann O. Microbiota-associated risk factors for C. difficile

acquisition in hospitalized patients: A prospective, multicentric study. Clin.Infect.Dis. 2020;

Übersichtsarbeiten

Alvarado A, Behrens W, Josenhans C. Protein Activity Sensing in Bacteria in Regulating Metabolism and Motility. Front.Microbiol. 2020;10:3055

Ruan J, Schlüter D, Wang X. Deubiquitinating enzymes (DUBs): DoUBle-edged swords in CNS autoimmunity. J.Neuroinflammation 2020;17(1):102

Buchbeiträge, Monografien

Bange FC. Nocardien und andere aerobe Aktinomyzeten. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 467-470

Bange FC, Fille M. Antimykobakterielle Therapeutika. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 995-998

Bange FC, Hahn H, Kaufmann SHE, Lange C, Ulrichs T. Mykobakterien. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 447-466

Fille M, Ziesing S. Lincosamide (Clindamycin). In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 983-984

Fille M, Ziesing S. Antibakterielle Wirkung. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 935-938

Fille M, Ziesing S. Auswahl antimikrobieller Substanzen (Indikation). In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 949-952

Fille M, Ziesing S. Kombinationen mit β-Laktamase-Inhibitoren. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 963

Heim A, Ziesing S, Schubert S, Vonberg RP. Klinische Diagnostik und Probennahme. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 165-174

Höck M, Ziesing S. Tetracycline (Doxycyclin) und Glycylcycline. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 979-982

Klos A. Chlamydien. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 537-552

Vonberg RP. Hot Topic: Infektionsdiagnostik. In: Fätkenheuer G.;Gastmeier,P.;Kern,W. V.[Hrsg.]: Infektio Update 2020 – Handbuch. Wiesbaden: medpublico , 2020. S. Kapitel 12

Vonberg RP, Graf K, Baier C. Prävention der Infektionsausbreitung. In: Suerbaum Sebastian; Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 209-218

Ziesing S, Fille M. Resistenz. In: Suerbaum Sebastian; Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.; Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 939-942

Ziesing S, Fille M. Pharmakokinetik. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter; Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 943-944

Ziesing S, Fille M, Dierich MP. Nebenwirkungen. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter; Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 947-948

Ziesing S, Schubert S, Heim A, Vonberg RP. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter; Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas

F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 175-198

Abstracts

2020 wurden 5 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bitzer M (Dr. med.): Nosokomiale Ausbrüche durch Carbapenemase-produzierende Klebsiella pneumoniae ein systematisches Review.

Galeev A (Dr. rer. nat. M.Sc.): Host glycoconjugates in Salmonella infection: a bittersweet symphony.

Gleser M (Dr. med.): Reduktion von Hautkontaminationen durch modifizierte Schutzhandschuhe.

Kohn M (Dr. rer. nat. M.Sc.): The immune regulatory role of complement in experimental chlamydia psittaci mouse lung infection.

Sharma S (PhD Microbiology M.Sc. Biotechnology): Role of toll-like receptor 11 (TLR11) inSalmonellainfection.

Wissenschaftspreis

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr.): 1. Platz beim MHH-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten für das 3. Studienjahr

Auszeichnung

Galeev, Alibek: RESIST PhD Award

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baier, Claas (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Deutschland, Mitglied

Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Deutschland, Mitglied; MRSA Plus Netzwerk, Region Hannover, Deutschland, Mitglied; Netzwerk Zukunft Hygiene, Deutschland, Mitglied

Chhatwal, Patrick (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied

Ebadi, Ella (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied; MRE-Plus-Netzwerke in der Region Hannover, Deutschland, Mitglied

Graßl, Guntram (Prof. Dr.): Editorial Board Frontiers in Immunology, Sektion Molecular Innate Immunity, Schweiz, Editorial Board – Mitglied

Klos, Andreas Harald Franz (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland, Mitglied; PLoS ONE, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied

Knegendorf, Leonard: Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutschland, Mitglied; Görres-Gesellschaft zur Pflege der Wissenschaft, Deutschland, Mitglied

Lindenberg, Marc (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland, Mitglied

Lochner, Matthias (PD Dr.): Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland, Mitglied; Internationale Gesellschaft für Mukosale Immunologie (SMI), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied

Schlüter, Dirk (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Parasitologie (DGP), Deutschland, Mitglied; INSTAND e.V., Deutschland

Sedlacek, Ludwig (Dr.): Arbeitskreis „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied; Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMykG), Deutschland, Mitglied; International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), Niederlande, Mitglied

Vital, Marius (Dr.): American Society for Microbiology (ASM), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied; BMC Microbiome, Grossbritannien und Nordirland, Editorial Board – Mitglied; Frontiers in Microbiology, Schweiz, Editorial Board – Mitglied

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr.): Arbeitskreis „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschland, Mitglied; Arbeitskreis „S3-Leitlinie Perioperative Prophylaxe" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschland, Mitglied; BMC Infectious Diseases, Grossbritanni-

en und Nordirland, Editorial Board – Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied

Ziesing, Stefan (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland, Mitglied; Lenkungsgruppe des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees (NAK), Deutschland, Mitglied; Qualitätssicherungskommission der DGHM, Deutschland, Mitglied; RiliBÄK-Kommission bei der Bundesärztekammer zu den Teilen B3 und D3, Deutschland, Mitglied; Ringversuch Bakteriologie INSTAND e.V., Deutschland

Institut für Molekularbiologie

Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler

Tel.: 0511-532 4443 • E-Mail: Gossler.Achim@mh-hannover.de

Keywords: Tbx transcription factors, signaling pathways, organogenesis, differentiation, ciliogenesis, ciliopathies, ureter, lung, inner ear, testis

Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt des Instituts liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Zelldifferenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen sowie zellbiologische Aspekte der Ziliogenese mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Als Modellorganismus dient die Maus.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

'Analyse der molekularen Funktion des Wnt/ß-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus'

» Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Die molekulare Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des Ephels des Harntrakts in der Maus

» Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.)

Funktionelle Charakterisierung des konservierten FOXJ1 Effektors CFAP206 in Maus und Xenopus

» Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Molecular function of Tbx18 in ureter development

» Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Molekulare Kontrolle der frühen urothelialen Differenzierung im Harnleiter der Maus

» Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Molekulare Kontrolle der Glattmuskeldifferenzierung in der Entwicklung des murinen Harnleiters

» Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Abdelilah-Seyfried S, Tournier-Lasserve E, Derry WB. Blocking Signalopathic Events to Treat Cerebral Cavernous Malformations. Trends Mol.Med. 2020;26(9):874-887

Ackermann M, Haake K, Kempf H, Kaschutnig P, Weiss AC, Nguyen AHH, Abeln M, Merkert S, Kühnel MP, Hartmann D, Jonigk D, Thum T, Kispert A, Milsom MD, Lachmann N. A 3D iPSC-differentiation model identifies interleukin-3 as a regulator of early human hematopoietic specification. Haematologica 2021;106(5):1354-1367

Airik M, Schüler M, McCourt B, Weiss AC, Herdman N, Lüdtke TH, Widmeier E, Stolz DB, Nejak-Bowen KN, Yimlamai D, Wu YL, Kispert A, Airik R, Hildebrandt F. Loss of Anks6 leads to YAP deficiency and liver abnormali-

ties. Hum.Mol.Genet. 2020;29(18):3064-3080

Beckers A, Adis C, Schuster-Gossler K, Tveriakhina L, Ott T, Fuhl F, Hegermann J, Boldt K, Serth K, Rachev E, Alten L, Kremmer E, Ueffing M, Blum M, Gossler A. The FOXJ1 target Cfap206 is required for sperm motility, mucociliary clearance of the airways and brain development. Development 2020;147(21):dev188052 [pii]

Cardoso C, Arnould M, De Luca C, Otten C, Abdelilah-Seyfried S, Heredia A, Leutenegger AL, Schwaninger M, Tournier-Lasserve E, Boulday G. Novel Chronic Mouse Model of Cerebral Cavernous Malformations. Stroke 2020;51(4):1272-1278

Christians A, Weiss AC, Martens H, Klopf MG, Hennies I, Haffner D, Kispert A, Weber RG. Inflammation-like changes in the urothelium of Lifr-deficient mice and LIFR-haploinsufficient humans with urinary tract anomalies. Hum.Mol.Genet. 2020;29(7):1192-1204

Donat S, Abdelilah-Seyfried S. Generation of Transgenic Lines of Zebrafish Expressing Fluorescently Tagged CCM Proteins to Study Their Function and Subcellular Localization Within the Vasculature. Methods Mol.Biol. 2020;2152:207-224

Flinn MA, Otten C, Brandt ZJ, Bostrom JR, Kenarsary A, Wan TC, Auchampach JA, Abdelilah-Seyfried S, O'Meara CC, Link BA. Llgl1 regulates zebrafish cardiac development by mediating Yap stability in cardiomyocytes. Development 2020;147(16):

Fontana F, Haack T, Reichenbach M, Knaus P, Puceat M, Abdelilah-Seyfried S. Antagonistic Activities of Vegfr3/Flt4 and Notch1b Fine-tune Mechanosensitive Signaling during Zebrafish Cardiac Valvulogenesis. Cell.Rep. 2020;32(2):107883

Martens H, Hennies I, Getwan M, Christians A, Weiss AC, Brand F, Gjerstad AC, Christians A, Gucev Z, Geffers R, Seeman T, Kispert A, Tasic V, Bjerre A, Lienkamp SS, Haffner D, Weber RG. Rare heterozygous GDF6 variants in patients with renal anomalies. Eur.J.Hum.Genet. 2020;28(12):1681-1693

Sanchez-Lopez C, Labadie N, Lombardo VA, Biglione FA, Manta B, Jacob RS, Gladyshev VN, Abdelilah-Seyfried S, Selenko P, Binolfi A. An NMR-Based Biosensor to Measure Stereospecific Methionine Sulfoxide Reductase Activities in Vitro and in Vivo*. Chemistry 2020;26(65):14838-14843

Weiss AC, Rivera-Reyes R, Englert C, Kispert A. Expansion of the renal capsular stroma, ureteric bud branching defects and cryptorchidism in mice with Wilms tumor 1 gene deletion in the stromal compartment of the developing kidney. J.Pathol. 2020;252(3):290-303

Yang Z, Wu S, Fontana F, Li Y, Xiao W, Gao Z, Krudewig A, Affolter M, Belting HG, Abdelilah-Seyfried S, Zhang J. The tight junction protein Claudin-5 limits endothelial cell motility. J.Cell.Sci. 2021;134(1):

Promotionen

Meuser M (Dr. rer. nat.): Analyse der molekularen Kontrolle der Entwicklung des Urothels.

Thöming JG (Dr. rer. nat.): Pseudomonas aeruginosa Biofilm Profiling.

Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering

Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk
Tel.: 0511-532 6700 • E-Mail: Blasczyk.Rainer@mh-hannover.de • www.mhh.de/itt

Forschungsprofil

Das Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering (ITT) arbeitet an biotechnologischen Ansätze in der Organ- und Stammzelltransplantation zur Bekämpfung von Abstoßung und Infektion. Wir arbeiten mit höchster Priorität für die Optimierung allogener und xenogener Biomaterialien, um die Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten nach Zellersatz perfekt erfüllen zu können.

Unsere Vision zur Vermeidung einer Abstoßung sind immunologisch unsichtbare Organe. Die Erzeugung von Invisible Organs durch ein Transplantat Engineering von Spenderorganen vor einer Transplantation kann die Lösung sein: für ein Leben ohne Abstoßung und ohne Immunsuppression, für ein besseres Transplantatüberleben, mehr Lebensqualität und mehr verfügbare Organe. Unsere Vision zur Beherrschung schwerster Infektionen ist die zelluläre Immuntherapie mit personalisierten Immunzellen von ausgewählten Spenderinnen und Spendern: alloCELL hilft dort, wo andere Therapieoptionen oftmals versagen.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Advanced Concepts in Cellular Immune Control of Cytomegalovirus

» Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation – from bench to bedside (SFB/Transegio 127): Targeting stimulatory and inhibitory receptor/ligand interactions to diminish human anti-pig immune responses (Project A1)

» Projektleitung: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Chronic infections: Microbial persistence and control

» Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

COMET - Prospektive, randomisierte, offene klinische Phase-II-Studie zur Bewertung der Überlegenheit von Anti-SARS-CoV-2 Rekonvaleszenten-Plasma gegenüber der Standard-Behandlung (SOC) in der Frühphase der Erkrankung bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 (WHO Grad 3 und 4)

» Projektleitung: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Development of a novel strategy for the treatment of thrombocytopenia and platelet transfusion refractoriness in cancer patients

» Projektleitung: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Prof. Dr.); Förderung: Erich und Gertrud Roggenbuck Stiftung

Engineered CAR-T cells targeting Thomsen-Friedenreich antigen (CD176) exclusively expressed on leukemic and cancer stem cells

» Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Glycotope GmbH

Entwicklung von Plasma- und Zellprodukten gegen COVID-19

» Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Establishment of a reliable assay for the classification of Abacavir-responders and Abacavir-non-responders among HLA-B*57:01+ patients.

» Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr.); Förderung: SYNLAB International GmbH

Generation of immunologically invisible organs through ex vivo MHC silencing to prevent rejection in a miniature swine lung transplantation model

» Projektleitung: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Invisible Organs - ex vivo organ engineering

» Projektleitung: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.); Förderung: EFRE: Investitions- und Förderbank Niedersachsen (NBank)

Invisible Organs - ex vivo organ engineering (co-financing)

» Projektleitung: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.); Förderung: IMUSYN GmbH +Co. KG

Screen-Reject: CXCL9 for immune monitoring in kidney transplantation

» Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr.); Förderung: EFRE: Investitions- und Förderbank Niedersachsen (NBank)

The molecular basis of differential immunological Abacavir-mediated hypersensitivity reactions

» Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr.); Förderung: H.W. + J. Hector-Stiftung

Uni_Cell: iPSC-derived HLA-deficient platelets for universal use

» Projektleitung: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung des DRK-Blutspendedienstes NSTOB

Originalpublikationen

Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, Staude H, Verboom M, Schröder C, Sabau R, Grosshennig A, Pape L. Steering Transplant Immunosuppression by Measuring Virus-Specific T Cell Levels: The Randomized, Controlled IVIST Trial. J.Am. Soc.Nephrol. 2021;32(2):502-516

Bosnjak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, Bernhardt G, Ravens I, Ritter C, Schultze-Florey CR, Gödecke N, Martens J, Kleine-Weber H, Hoffmann M, Cossmann A, Yilmaz M, Pink I, Hoeper MM, Behrens GMN, Pöhlmann S, Blasczyk R, Schulz TF, Forster R. Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. Cellular&Molecular Immunology 2020;

Brogna R, Oldenhof H, Sieme H, Figueiredo C, Kerrinnes T, Wolkers WF. Increasing storage stability of freeze-dried plasma using trehalose. PLoS One 2020;15(6):e0234502

Carvalho Oliveira M, Valdivia E, Verboom M, Yuzefovych Y, Sake HJ, Pogozhykh O, Niemann H, Schwinzer R, Petersen B, Seissler J, Blasczyk R, Figueiredo C. Generating low immunogenic pig pancreatic islet cell clusters for xenotransplantation. J.Cell.Mol.Med. 2020;24(9):5070-5081

Chaudhry MZ, Casalegno-Garduno R, Sitnik KM, Kasmapour B, Pulm AK, Brizic I, Eiz-Vesper B, Moosmann A, Jonjic S, Mocarski ES, Cicin-Sain L. Cytomegalovirus inhibition of extrinsic apoptosis determines fitness and resistance to cytotoxic CD8 T cells. Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(23):12961-12968

Dragon AC, Zimmermann K, Nerreter T, Sandfort D, Lahrberg J, Klöss S, Kloth C, Mangare C, Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Uchanska-Ziegler B, Abken H, Schambach A, Hudecek M, Eiz-Vesper B. CAR-T cells and TRUCKs that recognize an EBNA-3C-derived epitope presented on HLA-B*35 control Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferation. J.Immunother.Cancer. 2020;8(2):e000736

Greite R, Derlin K, Hensen B, Thorenz A, Rong S, Chen R, Hellms S, Jang MS, Bräsen JH, Meier M, Willenberg I, Immenschuh S, Haller H, Luft FC, Panigrahy D, Hwang SH, Hammock BD, Schebb NH, Gueler F. Early antihypertensive treatment and ischemia-induced acute kidney injury. Am.J.Physiol. Renal Physiol. 2020;319(4):F563-F570

Grueger D, Zeretzke A, Habicht CP, Skaik Y, Wagner FF, Scharberg EA, Costelloe A, Martens J, Verboom M, Bugert P, Schneeweiss C. Two novel antithetical KN blood group antigens may contribute to more than a quarter of all KN antisera in Europe. Transfusion 2020;

Hartung NM, Ostermann AI, Immenschuh S, Schebb NH. Combined Targeted Proteomics and Oxylipin Metabolomics for Monitoring of the COX-2 Pathway. Proteomics 2020;e1900058

Heinemann NC, Tischer-Zimmermann S, Wittke TC, Eigendorf J, Kerling A, Framke T, Melk A, Heuft HG, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. High-intensity interval training in allogeneic adoptive T-cell immunotherapy - a big HIT?. J.Transl.Med. 2020;18(1):148

Hein R, Sake HJ, Pokoyski C, Hundrieser J, Brinkmann A, Baars W, Nowak-Imialek M, Lucas-Hahn A, Figueiredo C, Schuberth HJ, Niemann H, Petersen B, Schwinzer R. Triple (GGTA1, CMAH, B2M) modified pigs expressing an SLA class I(low) phenotype-Effects on immune status and susceptibility to human immune responses. Am.J.Transplant. 2020;20(4):988-998

Höfer A, Jonigk D, Hartleben B, Verboom M, Hallensleben M, Manns MP, Jaeckel E, Taubert R. Non-invasive screening for subclinical liver graft injury in adults via donor-specific anti-HLA antibodies. Sci.Rep. 2020;10(1):14242

Hò GT, Celik AA, Huyton T, Hiemisch W, Blasczyk R, Simper GS, Bade-Doeding C. NKG2A/CD94 Is a New Immune Receptor for HLA-G and Distinguishes Amino Acid Differences in the HLA-G Heavy Chain. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(12):E4362 [pii]

Ho GT, Hiemisch W, Pich A, Behrens GMN, Blasczyk R, Bade-Doeding C. The Loss of HLA-F/KIR3DS1 Ligation Is Mediated by Hemoglobin Peptides. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(21):

Hoenig M, Roesler J, Seidel MG, Albert MH, Hauck F, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B, Kleinschmidt K, Debatin KM, Jacobsen EM, Furlan I, Suttorp M, Schuetz C, Schulz AS. Matched Family Donor Lymphocyte Infusions as First Cellular Therapy for Patients with Severe Primary T Cell Deficiencies. Biol.Blood Marrow Transplant. 2020;30630

Ius F, Müller C, Sommer W, Verboom M, Hallensleben M, Salman J, Siemeni T, Kühn C, Avsar M, Bobylev D, Poyanmehr R, Erdfelder C, Böthig D, Carlens J, Bayir L, Hansen G, Blasczyk R, Falk C, Tecklenburg A, Haverich A, Tudorache I, Schwerk N, Warnecke G. Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol. Pediatr.Pulmonol. 2020;55(3):754-764

Ius F, Salman J, Knoefel AK, Sommer W, Nakagiri T, Verboom M, Siemeni T, Poyanmehr R, Bobylev D, Kuehn C, Avsar M, Erdfelder C, Hallensleben M, Boethig D, Hecker H, Schwerk N, Mueller C, Welte T, Falk C, Preissler G, Haverich A, Tudorache I, Warnecke G. Increased frequency of CD4(+) CD25(high) CD127(low) T cells early after lung transplant is associated with improved graft survival - a retrospective study. Transpl.Int. 2020;33(5):503-516

Kirimunda S, Verboom M, Otim I, Ssennono M, Legason ID, Nabalende H, Ogwang MD, Kerchan P, Kinyera T, Mwebaza I, Joloba M, Ayers LW, Reynolds SJ, Bhatia K, Onabajo OO, Hallensleben M, Biggar RJ, Prokunina-Olsson L, Goedert JJ, Blasczyk R, Mbulaiteye SM. Variation in the Human Leukocyte Antigen system and risk for endemic Burkitt lymphoma in northern Uganda. Br.J.Haematol. 2020;189(3):489-499

Kreimann K, Jang MS, Rong S, Greite R, von Vietinghoff S, Schmitt R, Bräsen JH, Schiffer L, Gerstenberg J, Vijayan V, Dittrich-Breiholz O, Wang L, Karsten CM, Gwinner W, Haller H, Immenschuh S, Gueler F. Ischemia Reperfusion Injury Triggers CXCL13 Release and B-Cell Recruitment After Allogenic Kidney Transplantation. Front.Immunol. 2020;11:

Odak I, Barros-Martins J, Bosnjak B, Stahl K, David S, Wiesner O, Busch M, Hoeper MM, Pink I, Welte T, Cornberg M, Stoll M, Goudeva L, Blasczyk R, Ganser A, Prinz I, Förster R, Koenecke C, Schultze-Florey CR. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. EBioMedicine 2020;57:102885

Pogozhykh D, Eicke D, Gryshkov O, Wolkers WF, Schulze K, Guzman CA, Blasczyk R, Figueiredo C. Towards Reduction or Substitution of Cytotoxic DMSO in Biobanking of Functional Bioengineered Megakaryocytes. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(20):E7654 [pii]

Pogozhykh O, Hofmann N, Gryshkov O, von Kaisenberg C, Mueller M, Glasmacher B, Pogozhykh D, Börgel M, Blasczyk R, Figueiredo C. Repeated Freezing Procedures Preserve Structural and Functional Properties of Amniotic Membrane for Application in Ophthalmology. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(11):E4029

Schirmer B, Rother T, Bruesch I, Bleich A, Werlein C, Jonigk D, Seifert R, Neumann D. Genetic Deficiency of the Histamine H4-Receptor Reduces Experimental Colorectal Carcinogenesis in Mice. Cancers (Basel) 2020;12(4):E912 [pii]

Schwich E, Ho GT, LeMaoult J, Bade-Döding C, Carosella ED, Horn PA, Rebmann V. Soluble HLA-G and HLA-G Bearing Extracellular Vesicles Affect ILT-2 Positive and ILT-2 Negative CD8 T Cells Complementary. Front.Immunol. 2020;11:2046

Slabik C, Kalbarczyk M, Danisch S, Zeidler R, Klawonn F, Volk V, Krönke N, Feuerhake F, Ferreira de Figueiredo C, Blasczyk R, Olbrich H, Theobald SJ, Schneider A, Ganser A, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Hammerschmidt W, Stripecke R. CAR-T Cells Targeting Epstein-Barr Virus gp350 Validated in a Humanized Mouse Model of EBV Infection and Lymphoproliferative Disease. Mol.Ther.Oncolytics 2020;18:504-524

Theobald SJ, Kreer C, Khailaie S, Bonifacius A, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Mach M, Backovic M, Ballmaier M, Koenig J, Olbrich H, Schneider A, Volk V, Danisch S, Gieselmann L, Ercanoglu MS, Messerle M, Kaisenberg CV, Witte T, Klawonn F, Meyer-Hermann M, Klein F, Stripecke R. Repertoire characterization and validation of gB-specific human IgGs directly cloned from humanized mice vaccinated with dendritic cells and protected against HCMV. PLoS Pathog. 2020;16(7):e1008560

Volk V, Theobald SJ, Danisch S, Khailaie S, Kalbarczyk M, Schneider A, Bialek-Waldmann J, Krönke N, Deng Y, Eiz-Vesper B, Dragon AC, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Keck J, Meyer-Hermann M, Klawonn F, Hammerschmidt W, Delecluse HJ, Münz C, Feuerhake F, Stripecke R. PD-1 Blockade Aggravates Epstein-Barr Virus(+) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Humanized Mice Resulting in Central Nervous System Involvement and CD4(+) T Cell Dysregulations. Front.Oncol. 2021;10:614876

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Yuzefovych Y, Valdivia E, Rong S, Hack F, Rother T, Schmitz J, Bräsen JH, Wedekind D, Moers C, Wenzel N, Gueler F, Blasczyk R, Figueiredo C. Genetic Engineering of the Kidney to Permanently Silence MHC Transcripts During ex vivo Organ Perfusion. Front.Immunol. 2020;11:265

Zimmermann K, Kuehle J, Dragon AC, Galla M, Kloth C, Rudek LS, Sandalcioglu IE, Neyazi B, Moritz T, Meyer J, Rossig C, Altvater B, Eiz-Vesper B, Morgan MA, Abken H, Schambach A. Design and Characterization of an"All-in-One" Lentiviral Vector System Combining Constitutive Anti-GD2 CAR Expression and Inducible Cytokines. Cancers (Basel) 2020;12(2):E375 [pii]

Übersichtsarbeiten

Ackermann M, Dragon AC, Lachmann N. The Immune-Modulatory Properties of iPSC-Derived Antigen-Presenting Cells. Transfus. Med.Hemother 2020;47(6):444-453

Janciauskiene S, Vijayan V, Immenschuh S. TLR4 Signaling by Heme and the Role of Heme-Binding Blood Proteins. Front.Immunol. 2020;11:1964

Kummer L, Zaradzki M, Vijayan V, Arif R, Weigand MA, Immenschuh S, Wagner AH, Larmann J. Vascular Signaling in Allogenic Solid Organ Transplantation - The Role of Endothelial Cells. Front.Physiol. 2020;11:443

Leal-Marin S, Kern T, Hofmann N, Pogozhykh O, Framme C, Borgel M, Figueiredo C, Glasmacher B, Gryshkov O. Human Amniotic Membrane: A

review on tissue engineering, application, and storage. J.Biomed.Mater.Res.B.Appl.Biomater. 2020;

Pogozhykh D, Blasczyk R, Figueiredo C. Biotechnologisch hergestellte Megakaryozyten und Thrombozyten. Transfusionsmedizin 2020;10(3):159-174

Pradhan P, Vijayan V, Gueler F, Immenschuh S. Interplay of Heme with Macrophages in Homeostasis and Inflammation. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(3):

Buchbeiträge, Monografien

Kaufmann SHE, Blasczyk R. Antigen-Antikör[1]per-Reaktion: Grundlagen serologischer Me[1]thoden. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kauf[1]mann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mi[1]krobiologie und Infektiologie. 9., völlig über[1]arb. und erw. Auflage. Berlin: Springer, 2020. (Springer eBook Collection). S. 91-100

Kaufmann SHE, Blasczyk R. Haupthistokom[1]patibilitätskomplex. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF [Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9., völ[1]lig überarb. und erw. Auflage. Berlin: Springer, 2020. (Springer eBook Collection). S. 101-10

Pogozhykh D, Blasczyk R, Figueiredo C. Isolation, Cryopreservation, and Characterization of iPSC-Derived Megakaryocytes. In: Wolkers W.;Oldenhof,H.[Hrsg.]: Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols. New York,NY: Humana , 2021. S. 539-554

Abstracts

2020 wurden 20 Abstracts publiziert.

Promotionen

Aljabri A (Dr. rer. biol. hum.): HLA antibody-mediated pathways in human endothelial cells and transplant rejection.

Bieling M (Dr. med.): Evaluation of novel naturally processed and presented EBV-derived T-cell epitopes as immunodominant targets for personalized adoptive immunotherapy of EBV-infections, -reactivations and PTLD.

Carvalho O, Marco A (Dr. rer. nat.): Silencing MHC expression in 3D-complex tissues and organs.

Hò, Gia-Gia T (Dr. rer. nat.): Potential of HLA-F to modulate immune responses.

Jin Z (Dr. med.): Producing lentiviral vectors for ex vivo organ gene therapy.

Pump WC (Dr. rer. nat.): Immune evasion of cytomegalovirus alters the understanding of HLA class Ia peptide selection.

Simper GS (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Understanding the molecular differences of carbamazepine-mediated adverse drug reactions for HLA-A*31:01- and HLA-B*15:02-positive patients.

Wolf C (Dr. med.): Differenzierung von HLA-universellen induziertpluripotenten Stammzellen zu Thrombozyten.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.): Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI), Deutschland, Past-Präsident; Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Deutschland, Past-Präsident; European Federation for Immunogenetics (EFI), Frankreich, Mitglied des Scientific Committee; imusyn GmbH & Co KG, Deutschland, Vorsitzender des Advisory Board; Invisible Organs, Deutschland, Sprecher des Konsortiums; Stiftung Immuntherapie, Deutschland, Vorstandsvorsitzender; Zeitschrift "HLA", Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Zeitschrift "Transfusionsmedizin", Deutschland, Mitherausgeber

Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.): guideline committee "Virusinfektionen bei Organ- und Stammzelltransplantierten: diagnostisches Monitoring, Prophylaxe und präemptive Therapie" (AWMF-Nr. 093-002), Deutschland, Mitglied; International Society of Cell Therapy (ISCT), Regional Executive Com-mittee, Europe, Europäische Union, Beisitzer; Scientific Advisory Committee of the Transplant Centre (BMBF), Deutschland, Beisitzer; Transfusion Medicine and Hemotherapy, Deutschland, Co-Editor

Institut für Versuchstierkunde

Direktor: Prof. Dr. Andre Bleich

• https://www.mhh.de/tierlabor

Keywords: Versuchstierkunde

Forschungsprofil

Die Abteilung Versuchstierkunde sieht ihre Aufgabe in der Förderung tierexperimenteller Forschung einerseits und Umsetzung eines angewandten Tierschutzes andererseits. Sie fungiert somit als Mittlerin zwischen Human- und Veterinärmedizin mit spezifischen Projekten der vergleichenden Medizin. Besondere Themenschwerpunkte sind Prävention, Diagnose, Kontrolle von und sofern vertretbar, therapeutische Interventionen bei Erkrankungen der Versuchstiere. Da insbesondere virale und parasitäre Infekte den Versuchstierhaltungen durch den intensiven Austausch gentechnisch modifizierter Tierstämme Probleme bereiten, muss die hygienische Überwachung der verschiedenen Kollektive effizient gestaltet und permanent optimiert werden. Zu den prävalenten Infektionen bei Nagern zählen weiterhin neben Oxyuren und Protozoen vor allem Infekte mit Corona-, Parvo-, Rota-, und Noroviren.

Da tierexperimentelle Untersuchungen einen breiten Raum in der Forschung an der MHH einnehmen besteht auch der Bedarf nach einer effizienten pathologischen Diagnostik der untersuchten Versuchstiere. In Kooperation mit der Abteilung Pathologie steht daher die kooperative Einheit xPa (experimentelle Pathologie) koordiniert von der Abteilung 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 Abteilung 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.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Eine Gnotobiologie-Einheit im SPP 1656

» Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Forschungsgruppe "Severity assessment in animal-based research" für das Teilprojekt TP01" Evaluation der multimodalen Belastungsbeurteilung und des Refinements in Tiermodellen für Stress, Entzündung und operative Eingriffe"

» Projektleitung: Häger, Christine (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Forschungsgruppe "Severity Assessment in Animal-Based Research" für das Teilprojekt TP01 "Evaluation der multimodalen Belastungsbeurteilung und des Refinements in Tiermodellen für Stress, Entzündung und operative Eingriffe"

» Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Mobilfunkvertrag mit unbegrenztem Datenvolumen im LTE Netz für Online Durchführung von Kolloquien

» Projektleitung: Fichtel, Paul; Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

RAPUnSL-CyFi - Systematische Übersichtsarbeit: Mukoviszidose - Nasale Potentialdifferenzmessung

» Projektleitung: Leenaars, Cathalijn; Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Refinement der post-operativen Schmerztherapie durch multimodale Analgesie und Validierung von Schmerzbiomarkern in Labornagern Teilprojekt TP18

» Projektleitung: Bankstahl, Marion (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Severity assessment in animal based research, TP Koordinationsfonds

» Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Severity assessment in animal based research, TP Qualitätsmanagement, Metaanalysen und Empfehlungen für die Belastungseinstufung

» Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Severity assessment in animal based research, TP01 Evaluierung von Strategien zur Belastungsbewertung in Tiermodellen für Darmentzündung, Stress und chirurgische Eingriffe

» Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Severity assessment in animal-based Research, für das Teilprojekt TP16 "Data Science und Qualitätsmanagement"

» Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Bahlmann J, Madrahimov N, Daniel F, Theidel D, DeTemple DE, Buettner M, Bleich A, Haverich A, Heisterkamp A, Kalies S. Establishment of a guided, in vivo, multi-channel, abdominal, tissue imaging approach. Sci.Rep. 2020;10(1):9224

Begni V, Sanson A, Pfeiffer N, Brandwein C, Inta D, Talbot SR, Riva MA, Gass P, Mallien AS. Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. PLoS One 2020;15(10):e0240439

Brehm K, Dallmann P, Freyer T, Winter K, Malchow B, Wedekind D, Diller IM, Henkel K,

Sieberer M, Bär KJ, Schneider F, Ströhle A. Angebot und Inanspruchnahme von Sporttherapie in psychiatrischen Kliniken in Deutschland. Nervenarzt 2020;91(7):642-650

Brinkert K, Hedtfeld S, Burhop A, Gastmeier R, Gad P, Wedekind D, Kloth C, Rothschuh J, Lachmann N, Hetzel M, Jirmo AC, Lopez-Rodriguez E, Brandenberger C, Hansen G, Schambach A, Ackermann M, Tümmler B, Munder A. Rescue from Pseudomonas aeruginosa airway infection via stem cell transplantation. Mol.Ther. 2021;29(3):1324-1334

Brooks P, Zur Bruegge T, Boyle EC, Kalies S, Villarreal SN, Liese A, Bleich A, Buettner M. CD14 and ALPK1 Affect Expression of Tight Junction Components and Proinflammatory Mediators upon Bacterial Stimulation in a Colonic 3D Organoid Model. Stem Cells Int. 2020;4069354

DeTemple DE, Cammann S, Bahlmann J, Buettner M, Heisterkamp A, Vondran FWR, Kalies SK. Longitudinal imaging and femtosecond laser manipulation of the liver: How to generate and trace single-cell-resolved micro-damage in vivo. PLoS One 2020;15(10):e0240405

Dorsch M, Wittur I, Garrels W. Efficiency of timed pregnancies in C57BL/6 and BALB/c mice by mating one male with up to four females. Lab.Anim. 2020;

Eberl C, Ring D, Münch PC, Beutler M, Basic M, Slack EC, Schwarzer M, Srutkova D, Lange A, Frick JS, Bleich A, Stecher B. Reproducible Colonization of Germ-Free Mice With the Oligo-Mouse-Microbiota in Different Animal Facilities. Front.Microbiol. 2020;10:2999

Ernst L, Zieglowski L, Schulz M, Moss M, Meyer M, Weiskirchen R, Palme R, Hamann M, Talbot SR, Tolba RH. Severity assessment in mice subjected to carbon tetrachloride. Sci.Rep. 2020;10(1):15790

Fischer F, Romero R, Hellhund A, Linne U, Bertrams W, Pinkenburg O, Eldin HS, Binder K, Jacob R, Walker A, Stecher B, Basic M, Luu M, Mahdavi R, Heintz-Buschart A, Visekruna A, Steinhoff U. Dietary cellulose induces anti-inflammatory immunity and transcriptional programs via maturation of the intestinal microbiota. Gut Microbes 2020;12(1):1-17

Fritz RG, Zimmermann E, Meier M, Mestre-Frances N, Radespiel U, Schmidtke D. Neurobiological substrates of animal personality and cognition in a nonhuman primate (Microcebus murinus). Brain Behav. 2020;10(9):e01752

Fritz RG, Zimmermann E, Picq JL, Lautier C, Meier M, Kästner S, Schmidtke D. Sex-specific patterns of age-related cerebral atrophy in a nonhuman primate Microcebus murinus. Neurobiol.Aging 2020;91:148-159

Gorinski N, Wojciechowski D, Guseva D, Abdel Galil D, Mueller FE, Wirth A, Thiemann S, Zeug A, Schmidt S, Zareba-Koziol M, Wlodarczyk J, Skryabin BV, Glage S, Fischer M, Al-Samir S, Kerkenberg N, Hohoff C, Zhang W, Endeward V, Ponimaskin E. DHHC7-mediated palmitoylation of the accessory protein barttin critically regulates the functions of ClC-K chloride channels. J.Biol.Chem. 2020;295(18):5970-5983

Greite R, Derlin K, Hensen B, Thorenz A, Rong S, Chen R, Hellms S, Jang MS, Bräsen JH, Meier M, Willenberg I, Immenschuh S, Haller H, Luft FC, Panigrahy D, Hwang SH, Hammock BD, Schebb NH, Gueler F. Early antihypertensive treatment and ischemia-induced acute kidney injury. Am.J.Physiol.Renal Physiol. 2020;319(4):F563-F570

Helgers SOA, Talbot SR, Riedesel AK, Wassermann L, Wu Z, Krauss JK, Häger C, Bleich A, Schwabe K. Body weight algorithm predicts humane endpoint in an intracranial rat glioma model. Sci.Rep. 2020;10(1):9020

Hensel N, Brickwedde H, Tsaknakis K, Grages A, Braunschweig L, Lüders KA, Lorenz HM, Lippross S, Walter LM, Tavassol F, Lienenklaus S, Neunaber C, Claus P, Hell AK. Altered bone development with impaired cartilage formation precedes neuromuscular symptoms in spinal muscular atrophy. Hum.Mol.Genet. 2020;29(16):2662-2673

Jäger B, Klatt D, Plappert L, Golpon H, Lienenklaus S, Barbosa PD, Schambach A, Prasse A. CXCR4/MIF axis amplifies tumor growth and epithelial-mesenchymal interaction in non-small cell lung cancer. Cell.Signal. 2020;73:109672

Jörns A, Arndt T, Yamada S, Ishikawa D, Yoshimoto T, Terbish T, Wedekind D, van der Meide PH, Lenzen S. Translation of curative therapy concepts with T cell and cytokine antibody combinations for type 1 diabetes reversal in the IDDM rat. J.Mol.Med.(Berl) 2020;98(8):1125-1137

Jörns A, Ishikawa D, Teraoku H, Yoshimoto T, Wedekind D, Lenzen S. Remission of autoimmune diabetes by anti-TCR combination therapies with anti-IL-17A or/and anti-IL-6 in the IDDM rat model of type 1 diabetes. BMC Med. 2020;18(1):33

Jörns A, Wedekind D, Jähne J, Lenzen S. Pancreas Pathology of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in Patients and in a LADA Rat Model Compared With Type 1 Diabetes. Diabetes 2020;69(4):624-633

Kirchhoff H, Karsli U, Schoenherr C, Battmer K, Erschow S, Talbot SR, Steinemann D, Heuser M, Heidenreich O, Hilfiker-Kleiner D, Ganser A, Eder M, Scherr M. Venetoclax and dexamethasone synergize with inotuzumab-ozogamicin induced DNA damage signaling in B-lineage ALL. Blood 2021;137(19):2657-2661

Kumstel S, Wendt EHU, Eichberg J, Talbot SR, Häger C, Zhang X, Abdelrahman A, Schönrogge M, Palme R, Bleich A, Vollmar B, Zechner D. Grading animal distress and side effects of therapies. Ann.N.Y.Acad.Sci. 2020;1473(1):20-34

Li H, Van Herck S, Liu Y, Hao Y, Ding X, Nuhn L, Zhong Z, Combes F, Sanders NN, Lienenklaus S, Koker SD, David SA, Wang Y, De Geest BG, Zhang Z. Imidazoquinoline-Conjugated Degradable Coacervate Conjugate for Local Cancer Immunotherapy. ACS Biomater.Sci.Eng. 2020;6(9):4993-5000

Malaise Y, Lencina C, Placide F, Bacquie V, Cartier C, Olier M, Buettner M, Wallbrecht M, Menard S, Guzylack-Piriou L. Oral exposure to bisphenols induced food intolerance and colitis in vivo by modulating immune response in adult mice. Food Chem.Toxicol. 2020;146:111773

Mattner A, Zimmermann L, Lienenklaus S, Weiss S, Wickleder C. Tailoring long lasting luminescence of red-emitting CaWO4:Eu3+, Sm3+ nanoparticles with enhanced crystallinity for improved bio-imaging. Ceram.Int. 2020;46(16, Part B):26295-26298

Rahim MI, Winkel A, Lienenklaus S, Stumpp NS, Szafranski SP, Kommerein N, Willbold E, Reifenrath J, Mueller PP, Eisenburger M, Stiesch M. Non-Invasive Luciferase Imaging of Type I Interferon Induction in a Transgenic Mouse Model of Biomaterial Associated Bacterial Infections: Microbial Specificity and Inter-Bacterial Species Interactions. Microorganisms 2020;8(10):

Reinke S, Linge M, Diebner HH, Luksch H, Glage S, Gocht A, Robertson AAB, Cooper MA, Hofmann SR, Naumann R, Sarov M, Behrendt R, Roers A, Pessler F, Roesler J, Rösen-Wolff A, Winkler S. Non-canonical Caspase-1 Signaling Drives RIP2-Dependent and TNF-alpha-Mediated Inflammation In Vivo. Cell.Rep. 2020;30(8):2501-2511.e5

Riba A, Hassani K, Walker A, van Best N, von Zeschwitz D, Anslinger T, Sillner N, Rosenhain S, Eibach D, Maiga-Ascofare O, Rolle-Kampczyk U, Basic M, Binz A, Mocek S, Sodeik B, Bauerfeind R, Mohs A, Trautwein C, Kiessling F, May J, Klingenspor M, Gremse F, Schmitt-Kopplin P, Bleich A, Torow N, von Bergen M, Hornef MW. Disturbed gut microbiota and bile homeostasis in Giardia-infected mice contributes to metabolic dysregulation and growth impairment. Sci.Transl.Med. 2020;12(565):

Schaupp L, Muth S, Rogell L, Kofoed-Branzk M, Melchior F, Lienenklaus S, Ganal-Vonarburg SC, Klein M, Guendel F, Hain T, Schütze K, Grundmann U, Schmitt V, Dorsch M, Spanier J, Larsen PK, Schwanz T, Jackel S, Reinhardt C, Bopp T, Danckwardt S, Mahnke K, Heinz GA, Mashreghi MF, Durek P, Kalinke U, Kretz O, Huber TB, Weiss S, Wilhelm C, Macpherson AJ, Schild H, Diefenbach A, Probst HC. Microbiota-Induced Type I Interferons Instruct a Poised Basal State of Dendritic Cells. Cell 2020;181(5):1080-1096.e19

Schirmer B, Rother T, Bruesch I, Bleich A, Werlein C, Jonigk D, Seifert R, Neumann D. Genetic Deficiency of the Histamine H4-Receptor Reduces Experimental Colorectal Carcinogenesis in Mice. Cancers (Basel) 2020;12(4):E912 [pii]

Schulze J, Staecker H, Wedekind D, Lenarz T, Warnecke A. Expression pattern of brain-derived neurotrophic factor and its associated receptors: Implications for exogenous neurotrophin application. Hear.Res. 2020;

Slabik C, Kalbarczyk M, Danisch S, Zeidler R, Klawonn F, Volk V, Krönke N, Feuerhake F, Ferreira de Figueiredo C, Blasczyk R, Olbrich H, Theobald SJ, Schneider A, Ganser A, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Hammerschmidt W, Stripecke R. CAR-T Cells Targeting Epstein-Barr Virus gp350 Validated in a Humanized Mouse Model of EBV Infection and Lymphoproliferative Disease. Mol.Ther.Oncolytics 2020;18:504-524

Smoczek M, Vital M, Wedekind D, Basic M, Zschemisch NH, Pieper DH, Sie-

bert A, Bleich A, Buettner M. A combination of genetics and microbiota influences the severity of the obesity phenotype in diet-induced obesity. Sci.Rep. 2020;10(1):6118

Streich K, Smoczek M, Hegermann J, Dittrich-Breiholz O, Bornemann M, Siebert A, Bleich A, Buettner M. Dietary lipids accumulate in macrophages and stromal cells and change the microarchitecture of mesenteric lymph nodes. J.Adv.Res. 2020;24:291-300

Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V, Dürholz K, Steffen F, Omata Y, Rings A, Bertog M, Rizzo A, Iljazovic A, Basic M, Kleyer A, Culemann S, Krönke G, Luo Y, Uberla K, Gaipl US, Frey B, Strowig T, Sarter K, Bischoff SC, Wirtz S, Canete JD, Ciccia F, Schett G, Zaiss MM. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. Nat.Commun. 2020;11(1):1995

Tang G, Seume N, Häger C, Kumstel S, Abshagen K, Bleich A, Vollmar B, Talbot SR, Zhang X, Zechner D. Comparing distress of mouse models for liver damage. Sci.Rep. 2020;10(1):19814

Tan Q, di Stefano G, Tan X, Renjie X, Römermann D, Talbot SR, Seidler UE. Inhibition of Na + /H + exchanger isoform 3 improves gut fluidity and alkalinity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient and F508del mutant mice. Br.J.Pharmacol. 2021;178(5):1018-1036

van Best N, Rolle-Kampczyk U, Schaap FG, Basic M, Olde Damink SWM, Bleich A, Savelkoul PHM, von Bergen M, Penders J, Hornef MW. Bile acids drive the newborn's gut microbiota maturation. Nat.Commun. 2020;11(1):3692

van Dijk RM, Koska I, Bleich A, Tolba R, Seiffert I, Möller C, Di Liberto V, Talbot SR, Potschka H. Design of composite measure schemes for comparative severity assessment in animal-based neuroscience research: A case study focussed on rat epilepsy models. PLoS One 2020;15(5):e0230141

Volk V, Theobald SJ, Danisch S, Khailaie S, Kalbarczyk M, Schneider A, Bialek-Waldmann J, Krönke N, Deng Y, Eiz-Vesper B, Dragon AC, von Kaisenberg C, Lienenklaus S, Bleich A, Keck J, Meyer-Hermann M, Klawonn F, Hammerschmidt W, Delecluse HJ, Münz C, Feuerhake F, Stripecke R. PD-1 Blockade Aggravates Epstein-Barr Virus(+) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Humanized Mice Resulting in Central Nervous System Involvement and CD4(+) T Cell Dysregulations. Front.Oncol. 2021;10:614876

Wang B, Van Herck S, Chen Y, Bai X, Zhong Z, Deswarte K, Lambrecht BN, Sanders NN, Lienenklaus S, Scheeren HW, David SA, Kiessling F, Lammers T, De Geest BG, Shi Y. Potent and Prolonged Innate Immune Activation by Enzyme-Responsive Imidazoquinoline TLR7/8 Agonist Prodrug Vesicles. J.Am. Chem.Soc. 2020;142(28):12133-12139

Wassermann L, Helgers SOA, Riedesel AK, Talbot SR, Bleich A, Schwabe K, Häger C. Monitoring of Heart Rate and Activity Using Telemetry Allows Grading of Experimental Procedures Used in Neuroscientific Rat Models. Front.Neurosci. 2020;14:587760

Wieschowski S, Laser H, Sena ES, Bleich A, Tolba R, Strech D. Attitudes towards animal study registries and their characteristics: An online survey of three cohorts of animal researchers. PLoS One 2020;15(1):e0226443

Wilkinson M, Sinclair P, Dellatorre-Teixeira L, Swan P, Brennan E, Moran B, Wedekind D, Downey P, Sheahan K, Conroy E, Gallagher WM, Docherty N, Roux CL, Brennan DJ. The Molecular Effects of a High Fat Diet on Endometrial Tumour Biology. Life.(Basel) 2020;10(9):

Willers M, Ulas T, Völlger L, Vogl T, Heinemann AS, Pirr S, Pagel J, Fehlhaber B, Halle O, Schöning J, Schreek S, Löber U, Essex M, Hombach P, Graspeuntner S, Basic M, Bleich A, Cloppenborg-Schmidt K, Künzel S, Jonigk D, Rupp J, Hansen G, Förster R, Baines JF, Härtel C, Schultze JL, Forslund SK, Roth J, Viemann D. S100A8 and S100A9 are Important for Postnatal Development of Gut Microbiota and Immune System in Mice and Infants. Gastroenterology 2020;159(6):2130-2145.e5

Wolf BJ, Brackhan M, Bascunana P, Leiter I, Langer BLN, Ross TL, Bankstahl JP, Bankstahl M. TSPO PET Identifies Different Anti-inflammatory Minocycline Treatment Response in Two Rodent Models of Epileptogenesis. Neurotherapeutics 2020;17(3):1228-1238

Youssef A, Pena Fernandez A, Wassermann L, Biernot S, Wittauer EM, Bleich A, Hartung J, Berckmans D, Norton T. An Approach towards Motion-Tolerant PPG-Based Algorithm for Real-Time Heart Rate Monitoring of

Moving Pigs. Sensors (Basel) 2020;20(15):

Yuzefovych Y, Valdivia E, Rong S, Hack F, Rother T, Schmitz J, Bräsen JH, Wedekind D, Moers C, Wenzel N, Gueler F, Blasczyk R, Figueiredo C. Genetic Engineering of the Kidney to Permanently Silence MHC Transcripts During ex vivo Organ Perfusion. Front.Immunol. 2020;11:265

Zieglowski L, Kümmecke A, Ernst L, Schulz M, Talbot SR, Palme R, Czaplik M, Tolba RH. Severity assessment using three common behavioral or locomotor tests after laparotomy in rats: a pilot study. Lab.Anim. 2020;54(6):525-535

Übersichtsarbeiten

Leenaars C, Stafleu F, de Jong D, van Berlo M, Geurts T, Coenen-de Roo T, Prins JB, Kempkes R, Elzinga J, Bleich A, de Vries R, Meijboom F, Ritskes-Hoitinga M. A Systematic Review Comparing Experimental Design of Animal and Human Methotrexate Efficacy Studies for Rheumatoid Arthritis: Lessons for the Translational Value of Animal Studies. Animals (Basel) 2020;10(6):

Leenaars C, Tsaioun K, Stafleu F, Rooney K, Meijboom F, Ritskes-Hoitinga M, Bleich A. Reviewing the animal literature: how to describe and choose between different types of literature reviews. Lab.Anim. 2021;55(2):129-141

Meijboom FLB, Kostrzewa E, Leenaars CHC. Joining forces: the need to combine science and ethics to address problems of validity and translation in neuropsychiatry research using animal models. Philos.Ethics Humanit.Med. 2020;15(1):1

Morahan HL, Leenaars CHC, Boakes RA, Rooney KB. Metabolic and behavioural effects in offspring exposed to maternal sucrose consumption: a systematic review and meta-analysis of data from rodent models. J.Dev.Orig Health.Dis. 2020;

Ritskes-Hoitinga M, Leenaars C, Beumer W, Coenen-de Roo T, Stafleu F, Meijboom FLB. Improving Translation by Identifying Evidence for More Human-Relevant Preclinical Strategies. Animals (Basel) 2020;10(7):

Van der Mierden S, Leenaars CHC, Boyle EC, Ripoli FL, Gass P, Durst M, Goerlich-Jansson VC, Jirkof P, Keubler LM, Talbot SR, Habedank A, Lewejohann L, Tolba RH, Bleich A. Measuring endogenous corticosterone in laboratory mice - a mapping review, meta-analysis, and open source database. ALTEX 2021;38(1):111-122

Buchbeiträge, Monografien

Lenzen S, Arndt T, Elsner M, Wedekind D, Jörns A. Rat Models of Human Type 1 Diabetes. In: . . United States: Methods Mol.Biol. , 2020. S. 69-85

Promotionen

Brooks SP (Dr. rer. nat.): Cdcs1-determined colitis susceptibility: genetic factors.

Institut für Virologie

Direktor: Prof. Dr. Thomas Friedrich Schulz

Tel.: 0511-532 6737 • E-Mail: Schulz.Thomas@mh-hannover.de

Keywords: Herpesvirus, Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus, human herpesvirus 8, Molecular Virology, Clinical Virology

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. Im Jahr 2020 wurden von Arbeitsgruppen des Instituts auch die Zell- und Molekularbiologie von Retroviren, des Hepatitis C Virus und des SARS-CoV-2 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 2020 waren am Institut acht Arbeitsgruppen tätig:

» PD Dr. rer. nat. Jens Bohne (Zell- und Virusgenetik)

» Dr. Penelope Kay-Fedorov (Cytomegalovirus)

» Prof. Dr. Thomas Krey (Hepatitis C Virus / Strukturelle Virologie)

» Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus)

» Prof. Dr. rer. nat. Sabrina Schreiner (Adenoviren, Hepatitis B Virus)

» Prof. Dr. med. Thomas F. Schulz (Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus / Humanes Herpesvirus 8)

» Prof. Dr. rer. nat. Beate Sodeik (Zellbiologie viraler Infektionen, Herpes simplex Virus)

» Prof. Dr. Abel Viejo-Borbolla (Alphaherpesviren Immun- und Neuromodulation).

In den Jahren 2013 bis 2020 wurden durchschnittlich ca. 1,5 Mio. € begutachtete Drittmittel von der DFG, der EU, dem BMBF, dem Land Niedersachsen, der Helmholtz-Gesellschaft, dem Robert-Koch-Institut und dem DAAD ausgegeben. An dem im Jahr 2010 konstituierten DFG-Sonderforschungsbereich SFB 900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle" war das Institut in 2020 mit 6 Projekten beteiligt (T. Krey, M. Messerle einmal als alleiniger Projektleiter, einmal zusammen mit Prof. Förster, Institut für Immunologie; B. Sodeik; T. F. Schulz; Abel Viejo-Borbolla). Sprecher des SFB 900 ist der Leiter des Instituts für Virologie, Prof. Dr. Thomas Schulz. 2018 wurde der SFB 900 nach einer Begutachtung durch die DFG für weitere 4 Jahre und eine 3. Förderperiode bis 2022 verlängert. Seit 2019 ist Prof. Schulz ferner Sprecher des DFG Exzellenzclusters RESIST (‚Resolving Infection Susceptibility'), an dem alle Gruppenleiter des Instituts für Virologie in verschiedenen übergreifenden Projekten beteiligt sind. Weiterhin ist das Institut mit Forschungsprojekten im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung in den Themenbereichen ‚Infektionen des immunkompromittierten Wirts' (P. Kay-Fedorov, T. Krey, T.F. Schulz, B. Sodeik und M. Messerle) vertreten. Im Institut forschten 25 naturwissenschaftliche Doktoranden (mit Förderung von der DFG, dem DAAD, dem BMBF, dem niedersächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur, sowie der „HBRS - Hannover Biomedical

Research School" in den Graduiertenprogrammen „Infektionsbiologie" (M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, A. Viejo-Borbolla, T. Krey) und „Molecular Medicine" (J. Bohne, T. F. Schulz). Das Institut verfügt über besondere Expertise in der molekularen Virologie (J. Bohne, T. Krey, M. Messerle, S. Schreiner, T. F. Schulz, B. Sodeik, A. Viejo-Borbolla,), der Zellbiologie von DNA- (S. Schreiner, B. Sodeik) und RNA-Viren (T. Krey), der Virusgenetik (J. Bohne, M. Messerle, A. Viejo-Borbolla), der strukturellen Virologie (T. Krey), modernsten bildgebenden Verfahren zur Darstellung intrazellulärer Virusstrukturen (B. Sodeik) und der molekularen Diagnostik von Virusinfektionen (A. Heim). Mehrere Arbeitsgruppen des Instituts (M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, T. Krey, P. Kay-Fedorov) sind an Projekten des im Jahr 2012 gegründeten „Deutschen Zentrums für Infektionsforschung" (DZIF) beteiligt. Hierzu gehören insbesondere ein gemeinsam von T. Krey, M. Messerle, T.F. Schulz und B. Sodeik verfolgtes Projekt zur Entwicklung neuer Inhibitoren gegen Herpesviren sowie ein Projekt zur Modulation des Immunsystems durch CMV (P. Kay-Fedorov).

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Identifizierung und Generierung breit neutralisierender humaner monoklonaler Antikörper gegen SARS-CoV-2

Ziel dieses Projekts ist die Herstellung und langfristige therapeutische Anwendung von menschlichen breit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 und verwandte Betacoronaviren. Zu Beginn der SARS-CoV-2 Pandemie im Frühjahr 2020 standen noch keine guten therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung. Auf Grund der in früheren Jahren mit SARS-CoV (2003) und MERS-CoV (2012) gemachten Erfahrungen lag es nahe zu versuchen, neutralisierende humane Antikörper gegen SARS-CoV-2 für die passive Immunisierung und Therapie in den frühen Stadien der Erkrankung einzusetzen. Mit diesem, vom MWK, dem Exzellenzcluster RESIST und dem SFB900 unterstützten, und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Transfusionsmedizin (Prof. Blasczyk), der Klinik für Herz-Thoraxchirurgie (Prof. Haverich) und der Tiermedizinischen Hochschule (Prof. Osterhaus) durchgeführten, Projekt sollten deshalb solche breit neutralisierenden monoklonalen Antikörper aus den B-Zellen von Patienten kloniert werden, die eine SARS-CoV-2 Infektion durchgemacht hatten. Gleichzeitig sollte versucht werden, Antikörper zu identifizieren, welche nicht nur SARS-CoV-2 und seine Varianten, sondern auch nahe verwandte Betacoronaviren neutralisieren würden, die vielleicht als Ursache für zukünftige Übertragungen auf den Menschen und/oder neue zoonotische Ausbrüche in Frage kommen könnten; mit diesem Projekt sollten deshalb nicht nur neue therapeutische Möglichkeiten gegen COVID-19 entwickelt, sondern auch ein Beitrag zum Thema der ‚epidemic preparedness' geleistet werden, d.h. dem Ziel näher zu kommen, auf Grund der Erfahrungen mit SARS-CoV-2 für zukünftige Epidemien besser gerüstet zu sein.

Etablierung von Neutralisationstests für SARS-CoV-2 und verwandte Betacoronaviren

Im Institut für Virologie wurde zunächst ein Pseudotypvirus-basierter Neutralisationstest zur Quantifizierung neutralisierender Antikörper gegen SARS-CoV-2 etabliert. Dieser Test verwendet auf dem Vesikulären Stomatitis Virus (VSV) basierende Viruspartikel (Virus-like Particles; VLP), welche anstelle des VSV Hüllproteins (G Protein) das Spike Protein (S Protein) des SARS-CoV-2 und im Innern ein Reportergen tragen. Anhand der Expression des Reportergens (Luciferase) in mit diesen VLPs infizierten Zielzellen lässt sich das Ausmaß der Infektion messen. Dieser Test kann unter BSL-2 Bedingungen stattfinden und es können damit die Fähigkeit humaner Seren und Antikörper getestet werden, die Infektiosität der VLPs zu inhibieren. Das Protokoll für diesen Test und die dafür notwendigen Plasmide wurden freundlicherweise von Prof. Pöhlmann, Deutsches Primatenzentrum in Göttingen zur Verfügung gestellt.

Im Lauf der Experimente wurde dieser Test dahingehend ausgebaut, dass damit auch die neutralisierende Wirkung von humanen Seren und Antikörpern gegen SARS-CoV-2 Varianten bestimmt werden kann. Hierfür wurden synthetische Gene für die S Proteine der SARS-CoV-2 Varianten B.1.1.7 (‚Alpha'), B.1.351 (‚Beta'), P1 (‚Gamma'), B. 1.617.2 (‚Delta'), B.1.258 (eine ebenfalls zuerst im Vereinigten Königreich aufgetretene, in Deutschland

zeitweise häufige Variante), einer in Nerzfarmen aufgetretene Variante (enthält Mutation Y453F, welche die Affinität des S Proteins an seinen Rezeptor ACE2 erhöht), einer in persistent mit SARS-CoV-2 infizierten immunsupprimierten Patienten aufgetretene Variante mit der Substitution D796H, der Variante B.1.429 (Kalifornien Variante) und der Variante B.1.526 (‚Iota') bei kommerziellen Herstellern bestellt und in für den VLP Pseudotyp Neutralisationstest geeignete Expressionsvektoren kloniert.

Um ebenfalls neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 verwandte Betacoronaviren messen zu können, wurden die synthetischen Gene für das den Menschen infizierende MERS-CoV (Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus) sowie mehrere Betacoronaviren von Fledermäusen, darunter WIV-1, welches menschliche Zellen infiziert, sowie HKU3-1, BM48-31, CoVCZ45, Zheijang 2013, RsSHC014, RaTG13 (einem dem SARS-CoV-2 sehr nahe verwandten Fledermausvirus, welches als Ausgangspunkt für die Transmission auf den Menschen gilt), GX-5PL und GD-1-2019 (zwei in Schuppentieren gefundenen, dem SARS-CoV-2 nahe verwandte Sequenzen) bestellt und in Expressionsvektoren kloniert. Mit diesen wurden in der Folge VLPs für die jeweiligen Viren zur Verwendung in Neutralisationstesten hergestellt.

Identifizierung von COVID-19 konvaleszenten Seren mit hohen Neutralisationstitern

Seit dem 1.5.2020 wurden 374 Seren konvaleszenter COVID-19 Patienten in einem Neutralisationstest für SARS-CoV-2 getestet (Abb.1). Um Patienten zu identifizieren, welche kreuzneutralisierende Antikörper gegen das verwandte SARS-CoV, dem Erreger der 2003 SARS Epidemie, bzw. gegen WIV-1, ein nah verwandtes Fledermausvirus, aufweisen, wurden Seren mit hohen neutralisierenden Antikörpertitern gegen SARS-CoV-2 auch gegen diese beiden Viren getestet (Abb.1).

Klonierung humaner monoklonaler SARS-CoV-2 neutralisierender Antikörper

Auf Grund der Ergebnisse dieser Analyse von humanen konvaleszenten Seren wurden

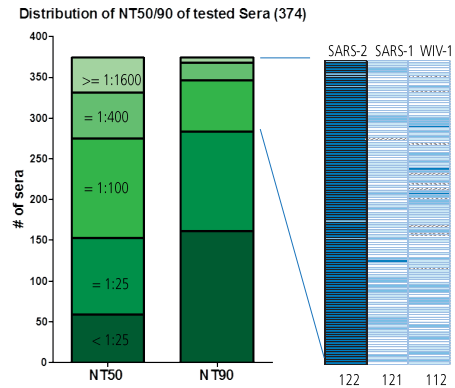


Abb.1: Neutralisierende und kreuz-neutralisierende Antikörpertiter in COVD-19 konvaleszenten Seren. Die Abbildung zeigt die Anzahl von Seren welche in unterschiedlichen Verdünnungsstufen die Infektion mit SARS-CoV-2 um 50% (NT50) bzw. 90% (NT90) reduzierten. Seren mit NT90 Titern von 1:100 oder höher wurden ebenfalls gegen SARS-CoV-1 (dem Erreger der 2003 SARS Epidemie) und WIV-1 (einem SARS-CoV verwandten Fledermausvirus, welches humane Zellen infiziert) getestet. Der rechte Teil der Abbildung zeigt die Höhe der NT Titer anhand der blauen Farbschattierung.

4 Probanden mit sehr hohen und kreuzneutralisierenden Antikörpertitern ausgewählt und gebeten, 80 ml Blut für die Isolierung von SARS-CoV-2 spezifischen B Zellen zur Verfügung zu stellen. Letzteres wurde durch die Selektion dieser B-Zellen mit einem rekombinant hergestelltem markierten SARS-CoV-2 S Protein und fluorescence-activated cell sorting (FACS) bewerkstelligt. Gedächtnis B Zellen, die dieses Protein auf Grund eines auf ihrer Oberfläche exprimierte Antikörpers erkannten, wurden einer Einzelzellsequenzierung unterworfen, um die Sequenz von deren Antikörpergenen zu identifizieren. Die Sequenzen der variablen Regionen dieser Antikörpergene wurden anschließend von der Arbeitsgruppe von Prof. Krey (Institut für Biochemie, Lübeck und Institut für Virologie, MHH) als synthetische Gene bestellt, in stabilen Insektenzelllinien exprimiert und die von

diesen Zellinien exprimierten Antikörperfragmente (scFVs; short chain variable fragments) als rekombinante Proteine gereinigt. Im Institut für Virologie der MHH wurden diese scFVs anschließend in Neutralisationsassays gegen SARS-CoV-2 und die o.g. SARS-CoV-2 Varianten getestet (Abb.2).

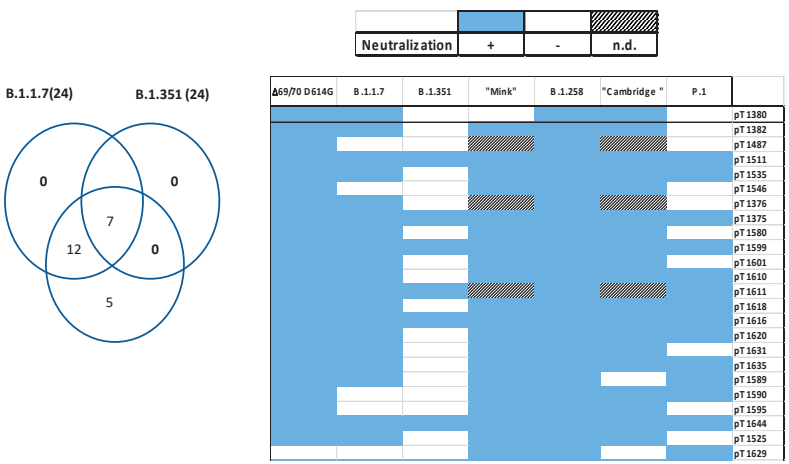


Abb.2. Neutralisation von SARS-CoV-2 Varianten durch rekombinante humane scFvs
Von 24 die D614G Variante gut neutralisierenden Antikörpern können nur 7 die B.1.351 (‚Südafrika') und P1 (‚Brasilien') Varianten effektiv neutralisieren.

Hierbei ergab sich, dass von 197 getesteten Antikörpern 24 Antikörper eine seit Frühjahr 2020 weltweit verbreitete Virusvariante (D614G) ähnlich gut oder besser als ein bereits in der Klinik verwandter monoklonaler Antikörper (Casivimab; REGN 10933) neutralisierten. Von diesen 24 Antikörpern versagten aber 17 gegen die B1.351 (‚Beta'; ‚Südafrika') oder P1 (‚Gamma'; ‚Brasilien') Variante, während 19 die Variante B.1.1.7 (‚Alpha'; ‚UK Variante') noch gut neutralisieren (Abb. 2). Ferner erhielten wir mehrere Antikörper, welche die zur Zeit weltweit und auch in Deutschland dominierende ‚Delta' Variante gut neutralisieren.

Insgesamt erhielten wir 6 Antikörper, welche alle bisher getesteten SARS-CoV-2 Varianten noch in niedrigen Konzentrationen zu neutralisieren in der Lage waren. Ferner fand sich unter den 24 Antikörpern ein Antikörper, welcher ebenfalls SARS-CoV, den Erreger des SARS Ausbruchs 2002/2003, neutralisieren konnte. Dieser Antikörper neutralisiert ebenfalls WIV-1, ein Fledermausvirus, welches humane Zellen infizieren kann und deshalb als potentieller Auslöser einer weiteren zoonotischen Übertragung dienen könnte.

Strukturanalyse neutralisierender Antikörper

Im Labor von Prof. Krey (Institut für Biochemie, Universität Lübeck, und Institut für Virologie, MHH) wurde ebenfalls mit der strukturellen Analyse der Interaktion von ausgewählten Antikörpern mit dem SARS-CoV-2 S Protein begonnen. Bis jetzt konnte die Interaktion von drei unserer Antikörper mit der Rezeptorbindungsdomäne des S Proteins strukturell aufgeklärt werden. Ein Beispiel für einen breit neutralisierenden Antikörper zeigt Abb.3.

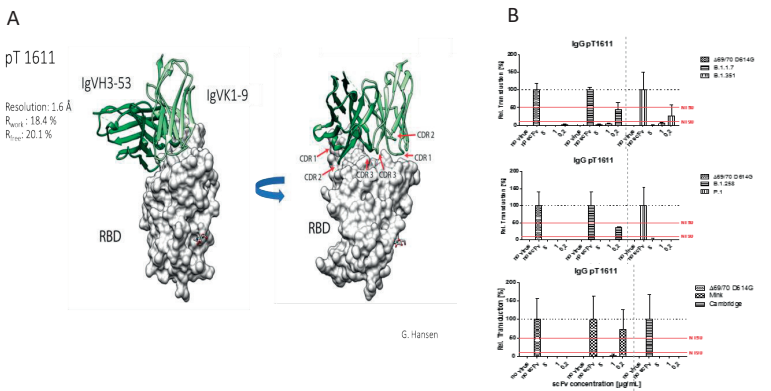


Abb.3. Struktur der Interaktion des Ak 1611 mit dem SARS-CoV-2 S Protein und seine neutralisierenden Eigenschaften.
Links: Die in grün dargestellte Antigen-erkennende Region des Antikörpers pT1611 bindet an der Spitze der in weiß dargestellten Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des SARS-CoV-2 S Protein. Rechts: pT1611 IgG neutralisiert 7 verschiedene SARS-CoV-2 Varianten, darunter B.1.1.7 (‚Alpha'; ‚UK Variante'), B.1.351 (‚Beta'; ‚Südafrika'), P1 (‚Gamma'; ‚Brasilien') und auch B.1.6217.2 (‚Delta'; nicht gezeigt).

» Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.) und Krey, Thomas (Prof. Dr. vet. med.); Kooperationspartner: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), Institut für Transfusionsmedizin, MHH; Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-Thorax Chirurgie, MHH; Osterhaus, Albert (Tiermedizinische Universität Hannover); Förderung: MWK 14-76103- 184 CORONA -12/20; Exzellenzcluster RESIST; SFB 900.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Die Funktion zellularer 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: Exzellenzcluster RESIST

Die Funktion des KSHV Latenzproteins LANA

» Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB900

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, SFB900

Neue Inhibitoren des Kaposi Sarcoma Herpesvirus

» Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

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: Abel Viejo-Borbolla (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB900; 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: ; EU Horizon 2020, MSCA ITN EDGE; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Funktionen des inneren Teguments für Assemblierung und Zelleintritt von Herpesviren

» Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.), Abteilung für Zellbiologie; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; , Exzellenzcluster REBIRTH EXC 62/2

Host-Pathogen Interactions during Herpes-Simplex-Virus Infections of the skin

» Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med), Dermatologie, MHH; Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie, MHH; Exzellenzcluster REBIRTH EXC 62/2

Cytosolic factors restricting infection of Herpes Simplex Virus

» Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ileana Cristae, Princeton University, USA; Søren Paludan, Aarhus University, Denmark Foerderung:; Förderung: DFG Einzelförderung So403/6, Exzellenzcluster REBIRTH EXC 62/1; EU Horizon 2020, MSCA ITN EDGE

Inhibitors of Herpes Simplex Virus 1 assembly and egress

» Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Thomas F. Schulz (Prof. Dr. med); Martin Empting (Dr. rer. nat.; HZI - HIPS, Saarbrücken), Brönstrup, Marc (Prof. Dr. rer. nat.; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) TTU Infectionsof the Immunocompromised Host - Antiviral Therapies

Characterization of the capsid-tegument interaction in Herpesviruses

» Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Thomas Krey (Prof. Dr. med. vet.), Martin Messerle (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DAAD, EU Horizon 2020, MSCA ITN EDGE, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

The role of ubiquitin in nuclear targeting of HSV1 capsids

» Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Søren Paludan, Aarhus University, Denmark; Förderung: EU Horizon 2020, MSCA ITN EDGE

Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation

» Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet., Institut für Immunologie, MHH); Förderung: DFG SFB 900, TP B1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Role of cytomegalovirus UL25 protein family members in latency and reactivation

» Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP C6; Graduiertenprogramm MHH- HBRS Infektionsbiologie

Herpesvirus Assembly: Analysis of the HCMV encapsidation network

» Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat), Grünewald, Kay (Prof. Dr. rer.nat., CSSB Hamburg), Krey, Thomas (Prof. Dr. med.vet., Uni Lübeck), Bosse, Jens (Prof. Dr.rer.nat; RESIST MHH and CCSB Hamburg). Förderung: Exzellenzcluster RESIST, Projekt D2

Development of novel anti-HCMV drugs with new modes of action

» Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Brune, Wolfram (Prof. Dr. med., HPI Hamburg), Ruzsics, Zsolt (PD Dr. med., Uni Freiburg); Kooperationspartner: Brönstrup, Marc (Prof. Dr. rer. nat.; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Förderung: BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), TTU Infections of the Immunocompromised Host - Antiviral Therapies

Role of NKG2D ligands for activation of the human cytomegalovirus specific immune response

» Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Falk, Christine (Prof. Dr. rer. nat. Institut für Transplantationsimmunologie, MHH). Förderung: Forschergruppe FOR2830, DFG; Graduiertenprogramm MHH- HBRS Infektionsbiologie

Role of the human cytomegalovirus UL77 protein in capsid assembly and maturation

» Projektleitung: Borst, Eva (Dr. biol. hum.); Kooperationspartner: Krey, Thomas (Prof. Dr. med.vet., Uni Lübeck); Bosse, Jens (Prof. Dr.rer.nat; RESIST MHH and CCSB Hamburg); Förderung: DFG Einzelförderung (BO4196/2-1)

Immunomodulation by the human cytomegalovirus glycoprotein UL11

» Projektleitung: Kay-Fedorov, Penelope (PhD); Kooperationspartner: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Institute for Infection Immunology, Twincore Jacobs, Roland (Prof. Dr.), Department of Clinical Immunology and Rheumatology, MHH; Förderung: DAAD

Structural characterization of the capsid-tegument interaction in Herpesviruses

» Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Beate Sodeik (Prof. Dr. rer. nat.), Martin Messerle (Prof. Dr. rer. nat.), Thomas Schulz (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Structural characterization of the herpesviral nuclear egress complex

» Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Ruzsics, Zsolt (PD Dr. med., Uni Freiburg); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Structural flexibility in the Hepatitis C virus glycoprotein complex as viral strategy to evade the humoral immune system

» Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Hanein, Dorit (PhD, SBMRI, San Diego, USA), Grünewald, Kay (CSSB, Hamburg), Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat., Twincore, Hannover); Förderung: DFG SFB 900, TP B10

Hepatitis C virus vaccine

» Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. vet.med.), Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat., Twincore, Hannover); Cornberg, Markus (Prof. Dr. med., Twincore, Hannover); McHardy, Alice (Prof. Dr. rer.nat. (BRICS, Braunschweig); Förderung: Exzellenzcluster RESIST, Projekt B10.

Development of germline-targeting HCV E2 immunogens to drive neutralizing antibody evolution

» Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. vet. med.), Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat., Twincore, Hannover); Förderung: DFG Einzelförderung.

Structural and biochemical characterization of viral and cellular glycoproteins with immunomodulatory functions

» Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.), Goffinet, Christine (Prof. Dr. rer. nat., Twincore, Hannover); Förderung: DFG SFB 900, Flex-Funds, DFG Einzelantrag.

Immune-regulation of human cytomegalovirus in the immunocompromised host

» Projektleitung: Kay-Fedorov, Penelope (PhD); Kooperationspartner: Eva Mischak-Weissinger (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Christine Falk (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie; Förderung: BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), TTU Infections of the Immunocompromised Host - Host biomarkers of infection control

Characterisation of human cytomegalovirus diversity by next generation sequencing directly from clinical samples

» Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andrew Davison (Prof. Dr.), University of Glasgow, Centre for Virus Research, UK, Alice McHardy (Prof. Dr.), Helmholtz-Institut, Braunschweig. Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; Communities allied in infection (COALITION)

Evolution und Stammdifferenzierung von Adenovirus Typ 31: Phylogentische Grundlagen für die Analyse nosokomialer Ausbrüche

» Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; LOM; Exzellenzcluster RESIST

Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Atemwegs-Infektionen

» Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr.med.); Kooperationspartner: Netzwerk Atemwegsinfektionen; Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Atemwegsinfektionen

Herpesvirale mRNP-Formierung: Identifizierung zellulärer Ko-Faktoren und deren Zielspezifität

» Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelförderung (Bo 2512/8-1)

Genetische Determinanten bei Kindern mit schweren Verläufen einer RSV-Infektion

» Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); als assoziierter Projektleiter in RESIST, A1; Förderung: DFG Exzellenzcluster RESIST

Molecular dissection of non-coding mutations causing immuno- and hematological disorders (NONCODIS)

» Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr.), Dr. Hauners Kinderhospital, LMU München; Förderung: LOM

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: LOM

Immune modulation and colonization of sensory ganglia by herpes simplex virus

» Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Antonio Alcami, (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid, Spain), Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP B9

Characterization of novel immunomodulatory activities of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus complement control protein

» Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Thomas Schulz, (Prof. Dr. med); Thomas Krey (Prof. Dr. med. vet.) Förderung: Flex Funds DFG SFB 900

The role of epigenetic modifications in varicella zoster virus latency, reactivation and pathogenesis

» Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Förderung: China Scholarship Council

Identification and characterization of susceptibility factors for VZV latency development and clinical course

» Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Werfel, Thomas, (Prof. Dr. Med), Hühn, Jochen (Prof. Dr., HZI, Braunschweig), Stangel, Martin (Prof. Dr. Med), Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Exzellenzcluster RESIST

Human neuronal models to study VZV latency, reactivation and the relevance of genetic polymorphisms during infection

» Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Förderung: Flex Funds Exzellenzcluster RESIST

Structural and functional characterization of the chemokine enhancing activity of varicella zoster virus (VZV) glycoprotein C

» Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Thomas Krey (Prof. Dr.) Förderung: DFG Einzelförderung (VI 762/1-1)

Identification of viral factors modulating neuronal outgrowth and infection

» Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: China Scholarship Council

Originalpublikationen

Augestad EH, Castelli M, Clementi N, Ströh LJ, Krey T, Burioni R, Mancini N, Bukh J, Prentoe J. Global and local envelope protein dynamics of hepatitis C virus determine broad antibody sensitivity. Sci.Adv. 2020;6(35):eabb5938

Ayub H, Clare M, Milic I, Chmel NP, Böning H, Devitt A, Krey T, Bill RM, Rothnie AJ. CD81 extracted in SMALP nanodiscs comprises two distinct protein populations within a lipid environment enriched with negatively charged headgroups. Biochim.Biophys.Acta Biomembr. 2020;1862(11):183419

Bankwitz D, Bahai A, Labuhn M, Doepke M, Ginkel C, Khera T, Todt D, Ströh LJ, Dold L, Klein F, Klawonn F, Krey T, Behrendt P, Cornberg M, McHardy AC, Pietschmann T. Hepatitis C reference viruses highlight potent antibody responses and diverse viral functional interactions with neutralising antibodies. Gut 2020;

Berger A, Muenchhoff M, Hourfar K, Kortenbusch M, Ambiel I, Stegmann L, Heim A, Sarrazin C, Ehret R, Daniel V, Wasner M, Plantier JC, Eberle J, Gürtler L, Haberl AE, Stürmer M, Keppler OT. Severe underquantification of HIV-1 group O isolates by major commercial PCR-based assays. Clin.Microbiol.Infect. 2020;26(12):1688.e1

Bodda C, Reinert LS, Fruhwürth S, Richardo T, Sun C, Zhang BC, Kalamvoki M, Pohlmann A, Mogensen TH, Bergstrom P, Agholme L, O'Hare P, Sodeik B, Gyrd-Hansen M, Zetterberg H, Paludan SR. HSV1 VP1-2 deubiquitinates STING to block type I interferon expression and promote brain infection. J.Exp.Med. 2020;217(7):e20191422 [pii]

Bosnjak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, Bernhardt G, Ravens I, Ritter C, Schultze-Florey CR, Gödecke N, Martens J, Kleine-Weber H, Hoffmann M, Cossmann A, Yilmaz M, Pink I, Hoeper MM, Behrens GMN, Pöhlmann S, Blasczyk R, Schulz TF, Forster R. Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. Cellular&Molecular Immunology 2021;18(4):936-944

Brown RJP, Tegtmeyer B, Sheldon J, Khera T, Anggakusuma, Todt D, Vieyres G, Weller R, Joecks S, Zhang Y, Sake S, Bankwitz D, Welsch K, Ginkel C, Engelmann M, Gerold G, Steinmann E, Yuan Q, Ott M, Vondran FWR, Krey T, Ströh LJ, Miskey C, Ivics Z, Herder V, Baumgärtner W, Lauber C, Seifert M, Tarr AW, McClure CP, Randall G, Baktash Y, Ploss A, Thi VLD, Michailidis E, Saeed M, Verhoye L, Meuleman P, Goedecke N, Wirth D, Rice CM, Pietschmann T. Liver-expressed

Cd302 and Cr1l limit hepatitis C virus cross-species transmission to mice. Sci.Adv. 2020;6(45):

Cordes AK, Rehrauer WM, Accola MA, Wölk B, Hilfrich B, Heim A. Fully automated detection and differentiation of pandemic and endemic coronaviruses (NL63, 229E, HKU1, OC43 and SARS-CoV-2) on the Hologic Panther Fusion. J.Med.Virol. 2020;

Elsner C, Ponnurangam A, Kazmierski J, Zillinger T, Jansen J, Todt D, Döhner K, Xu S, Ducroux A, Kriedemann N, Malassa A, Larsen PK, Hartmann G, Barchet W, Steinmann E, Kalinke U, Sodeik B, Goffinet C. Absence of cGAS-mediated type I IFN responses in HIV-1-infected T cells. Proc. Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(32):19475-19486

Fabits M, Goncalves Magalhães V, Chan B, Girault V, Elbasani E, Rossetti E, Saeland E, Messerle M, Pichlmair A, Lisnic VJ, Brinkmann MM. The Cytomegalovirus Tegument Protein UL35 Antagonizes Pattern Recognition Receptor-Mediated Type I IFN Transcription. Microorganisms 2020;8(6):

Fichtner AS, Bubke A, Rampoldi F, Wilharm A, Tan L, Steinbrück L, Schultze-Florey C, von Kaisenberg C, Prinz I, Herrmann T, Ravens S. TCR repertoire analysis reveals phosphoantigen-induced polyclonal proliferation of Vgamma9Vdelta2 T cells in neonates and adults. J.Leukoc.Biol. 2020;107(6):1023-1032

Gabaev I, Williamson JC, Crozier TWM, Schulz TF, Lehner PJ. Quantitative Proteomics Analysis of Lytic KSHV Infection in Human Endothelial Cells Reveals Targets of Viral Immune Modulation. Cell.Rep. 2020;33(2):108249

Ganzenmueller T, Kaiser R, Baier C, Wehrhane M, Hilfrich B, Witthuhn J, Flucht S, Heim A. Comparison of the performance of the Panther Fusion respiratory virus panel to R-Gene and laboratory developed tests for diagnostic and hygiene screening specimens from the upper and lower respiratory tract. J.Med.Microbiol. 2020;69(3):427-435

Häge S, Sonntag E, Borst EM, Tannig P, Seyler L, Bäuerle T, Bailer SM, Lee CP, Müller R, Wangen C, Milbradt J, Marschall M. Patterns of Autologous and Nonautologous Interactions Between Core Nuclear Egress Complex (NEC) Proteins of alpha-, beta- and gamma-Herpesviruses. Viruses 2020;12(3):

Hensel N, Raker V, Förthmann B, Buch A, Sodeik B, Pich A, Claus P. The Proteome and Secretome of Cortical Brain Cells Infected With Herpes Simplex Virus. Front.Neurol. 2020;11:844

Kirsch P, Jakob V, Elgaher WAM, Walt C, Oberhausen K, Schulz TF, Empting M. Discovery of Novel Latency-Associated Nuclear Antigen Inhibitors as Antiviral Agents Against Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. ACS Chem.Biol. 2020;15(2):388-395

Kirsch P, Stein SC, Berwanger A, Rinkes J, Jakob V, Schulz TF, Empting M. Hit-to-lead optimization of a latency-associated nuclear antigen inhibitor against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infections. Eur.J.Med.Chem. 2020;202:112525

Kopfnagel V, Dreyer S, Baumert K, Stark M, Harder J, Hofmann K, Kleine M, Buch A, Sodeik B, Werfel T. RNase 7 promotes sensing of self-DNA by human keratinocytes and activates an antiviral immune response. J.Invest. Dermatol. 2020;140(8):1589-1598.e3

Krooss S, Werwitzke S, Kopp J, Rovai A, Varnholt D, Wachs AS, Goyenvalle A, Aarstma-Rus A, Ott M, Tiede A, Langemeier J, Bohne J. Pathological mechanism and antisense oligonucleotide-mediated rescue of a non-coding variant suppressing factor 9 RNA biogenesis leading to hemophilia B. PLoS Genet. 2020;16(4):

Kropp KA, Lopez-Munoz AD, Ritter B, Martin R, Rastrojo A, Srivaratharajan S, Döhner K, Dhingra A, Czechowicz JS, Nagel CH, Sodeik B, Alcami A, Viejo-Borbolla A. Herpes Simplex Virus 2 Counteracts Neurite Outgrowth Repulsion during Infection in a Nerve Growth Factor-Dependent Manner. J.Virol. 2020;94(20):

Kropp KA, Srivaratharajan S, Ritter B, Yu P, Krooss S, Polten F, Pich A, Alcami A, Viejo-Borbolla A. Identification of the Cleavage Domain within Glycoprotein G of Herpes Simplex Virus Type 2. Viruses 2020;12(12):E1428 [pii]

Kühne JF, Neudörfl C, Beushausen K, Keil J, Malysheva S, Wandrer F, Haller H, Messerle M, Blume C, Neuenhahn M, Schlott F, Hammerschmidt W, Zeidler R, Falk CS. Differential effects of Belatacept on virus-specific memory versus de novo allo-specific T cell responses of kidney transplant recipients and healthy donors. Transpl.Immunol. 2020;61:101291

Kutle I, Szymanska-de Wijs KM, Bogdanow B, Cuvalo B, Steinbrück L, Jonjic S, Wagner K, Nie-

denthal R, Selbach M, Wiebusch L, Dezeljin M, Messerle M. Murine Cytomegalovirus M25 Proteins Sequester the Tumor Suppressor Protein p53 in Nuclear Accumulations. J.Virol. 2020;94(20):

Lang J, Bohn P, Bhat H, Jastrow H, Walkenfort B, Cansiz F, Fink J, Bauer M, Olszewski D, Ramos-Nascimento A, Duhan V, Friedrich SK, Becker KA, Krawczyk A, Edwards MJ, Burchert A, Huber M, Friebus-Kardash J, Göthert JR, Hardt C, Probst HC, Schumacher F, Köhrer K, Kleuser B, Babiychuk EB, Sodeik B, Seibel J, Greber UF, Lang PA, Gulbins E, Lang KS. Acid ceramidase of macrophages traps herpes simplex virus in multivesicular bodies and protects from severe disease. Nat.Commun. 2020;11(1):1338

Lotke R, Schneeweiss U, Pietrek M, Günther T, Grundhoff A, Weidner-Glunde M, Schulz TF. Brd/BET Proteins Influence the Genome-Wide Localization of the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and Murine Gammaherpesvirus Major Latency Proteins. Front.Microbiol. 2020;11:591778

Riba A, Hassani K, Walker A, van Best N, von Zeschwitz D, Anslinger T, Sillner N, Rosenhain S, Eibach D, Maiga-Ascofare O, Rolle-Kampczyk U, Basic M, Binz A, Mocek S, Sodeik B, Bauerfeind R, Mohs A, Trautwein C, Kiessling F, May J, Klingenspor M, Gremse F, Schmitt-Kopplin P, Bleich A, Torow N, von Bergen M, Hornef MW. Disturbed gut microbiota and bile homeostasis in Giardia-infected mice contributes to metabolic dysregulation and growth impairment. Sci.Transl.Med. 2020;12(565):

Sesterhenn F, Yang C, Bonet J, Cramer JT, Wen X, Wang Y, Chiang CI, Abriata LA, Kucharska I, Castoro G, Vollers SS, Galloux M, Dheilly E, Rosset S, Corthesy P, Georgeon S, Villard M, Richard CA, Descamps D, Delgado T, Oricchio E, Rameix-Welti MA, Mas V, Ervin S, Eleouet JF, Riffault S, Bates JT, Julien JP, Li Y, Jardetzky T, Krey T, Correia BE. De novo protein design enables the precise induction of RSV-neutralizing antibodies. Science 2020;368(6492):

Stolp B, Thelen F, Ficht X, Altenburger LM, Ruef N, Inavalli VVGK, Germann P, Page N, Moalli F, Raimondi A, Keyser KA, Seyed Jafari SM, Barone F, Dettmer MS, Merkler D, Iannacone M, Sharpe J, Schlapbach C, Fackler OT, Nägerl UV, Stein JV. Salivary gland macrophages and tissue-resident CD8(+) T cells cooperate for homeostatic organ surveillance. Sci.Immunol. 2020;5(46):

Suarez NM, Blyth E, Li K, Ganzenmueller T, Camiolo S, Avdic S, Withers B, Linnenweber-Held S, Gwinner W, Dhingra A, Heim A, Schulz TF, Gunson R, Gottlieb D, Slobedman B, Davison AJ. Whole-Genome Approach to Assessing Human Cytomegalovirus Dynamics in Transplant Patients Undergoing Antiviral Therapy. Front.Cell.Infect.Microbiol. 2020;10:267

Theobald SJ, Kreer C, Khailaie S, Bonifacius A, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Mach M, Backovic M, Ballmaier M, Koenig J, Olbrich H, Schneider A, Volk V, Danisch S, Gieselmann L, Ercanoglu MS, Messerle M, Kaisenberg CV, Witte T, Klawonn F, Meyer-Hermann M, Klein F, Stripecke R. Repertoire characterization and validation of gB-specific human IgGs directly cloned from humanized mice vaccinated with dendritic cells and protected against HCMV. PLoS Pathog. 2020;16(7):e1008560

Zeeb M, Kerrinnes T, Cicin-Sain L, Guzman CA, Puppe W, Schulz TF, Peters A, Berger K, Castell S, Karch A. Seropositivity for pathogens associated with chronic infections is a risk factor for all-cause mortality in the elderly: findings from the Memory and Morbidity in Augsburg Elderly (MEMO) Study. Geroscience 2020;42(5):1365-1376

Zhang W, Mese K, Schellhorn S, Bahlmann N, Mach N, Bunz O, Dhingra A, Hage E, Lafon ME, Wodrich H, Heim A, Ehrhardt A. High-Throughput Cloning and Characterization of Emerging Adenovirus Types 70, 73, 74, and 75. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(17):

Übersichtsarbeiten

Heim A. Adenovirusinfektionen: Buntes Bild von Krankheiten durch eine Vielzahl von Virustypen. Monatsschr.Kinderheilkd. 2020;168(6):514-523

Ströh LJ, Krey T. HCV Glycoprotein Structure and Implications for B-Cell Vaccine Development. Int.J.Mol.Sci. 2020;21(18):

Buchbeiträge, Monografien

Ganzenmüller T, Puppe W. Parvoviren. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 701-705

Heim A. Picornaviren. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 595-606

Heim A. Adenoviren. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 717-721

Heim A, Ziesing S, Schubert S, Vonberg RP. Klinische Diagnostik und Probennahme. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 165-174

Pöhlmann S, Schmitt C. Orthomyxoviren: Influenza. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 629-634

Schmitt C. Prionen. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 781-785

Ziesing S, Schubert S, Heim A, Vonberg RP. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum Sebastian;Burchard,Gerd Dieter;Kaufmann,Stefan H. E.;Schulz,Thomas F.[Hrsg.]: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin: Springer , 2020. S. 175-198

Promotionen

Krooss S (Dr. rer. nat. M.Sc.): Gene therapeutic approaches and characterization of pathogenic mutations in liver-associated genes.

Otoo DA (Dr. rer. nat. M.Sc.): Characterization of functional domains in the large tegument protein pUL36 of herpes simplex virus type 1.

Ramos dN, Ana RH (PhD Virology M.Sc.): Host factors modulating HSV-1 infection E3 ubiquitin ligase ITCH limits susceptibility to HSV-1 by modulating surface availability of its receptor nectin-1 : importin α1 is required for HSV-1 capsid assembly and nuclear egress.

Soltani Jafari S (Dr. med.): Aflatoxine als Kofaktor für die Reaktivierung des Kaposi-Sarkom-assoziierten-Herpesvirus und dessen Rolle in der Pathogenese des endemischen Kaposi Sarkoms.

Torres, David AN (Dr. rer. nat. M.Sc. Microbiology): Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus latency associated nuclear antigen (LANA) protein complexes isolation, separation and confirmation of new possible protein interactors.

Wachs AS, Bohne J, Holtmann H, Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Hochschule Hannover Institut für Virologie (Dr. rer. nat.): The pathomechanisms of non-coding mutations elucidate U1 snRNP mediated inhibition of 3′end processing and highlight the impact of the 3′UTR for gene regulation.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schipke, Julia (Dr.): Berufungskommission W3-Professur Biochemie, MHH, Deutschland; Experimental Lung Research, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter; International Journal of Molecular Sciences, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter; Nutrients, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

Direktor: Prof. Dr. Ulla Walter

Tel.: 0511-532 4455 • E-Mail: Walter.Ulla@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institut-fuer-epidemiologie

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 Förderschwerpunktes des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (von 1992 - 2001). Aus dem Konzept hervorgegangen ist der seit 1990 bestehende eigenständige Ergänzungsstudiengang „Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health)" am Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege (mit bis heute 458 ausgebildeten Absolventinnen und Absolventen), das Promotionsprogramm „Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive (GESA)" sowie das Promotionsprogramm „Chronische Erkrankungen und Gesundheitskompetenz (ChEG).

Das Institut ist Mitglied im Center for Health Economic Research Hannover (CHERH) - eines von vier gesundheitsökonomischen Zentren in Deutschland. Das vom BMBF geförderte Zentrum ist ein Kooperationsprojekt der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leibniz Universität Hannover mit den Forschungsschwerpunkten GKV-Routinedatenanalysen, Gesundheitsökonomische Evaluation und Verteilungsgerechtigkeit sowie Patient Reported Outcomes.

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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Maßnahmenstrategien zur Bewältigung des Covid-19-bedingten Infenktionsgeschehens unter Berücksichtigung direkter und indirekter Gesundheitsfolgen

Hintergrund/Ziele

Seit Anfang 2020 hat sich SARS-CoV-2 weltweit ausgebreitet. Als Konsequenz wurde das öffentliche Leben heruntergefahren. Ziel war, das Infektionsgeschehen zu steuern und Neuinfektionen zu senken. Ab 19.04. wurden die Einschränkungen schrittweise gelockert.

Fragestellung: Welche Präferenzen hatte die Allgemeinbevölkerung für Ausstiegsstrategien aus dem Covid-19-bedingten Lockdown im April 2020? Das hier beschriebene DCE steht exemplarisch für weitere DCEs, die von April 2020 bis Januar 2021 durchgeführt wurden. Ziel war zu untersuchen, ob sich die Präferenzen der Allgemeinbevölkerung zu unterschiedlichen Lockdown-Maßnahmen und Ausstiegsstrategien im Zeitablauf verändert haben.

Methodik

Das Vorhaben basiert auf der Zusammenarbeit mit dem COSMO-Konsortium (Covid-19-Snapshot Monitoring) und der BZgA. Das DCE-Modul wurde in der 9. Erhebungswelle (29./30.04.2020) durchgeführt.

DCEs erlauben es, weitergehende Einsichten in die Präferenzen der Bevölkerung zu generieren. Die Befragten beurteilen mehrere Attribute eines Produkts oder einer Situation gleichzeitig. Die Attribute stehen in unterschiedlichen Level zur Auswahl. So können Wahlentscheidungen realitätsnah simuliert werden. Der Beitrag einzelner Attribute zur Wahlwahrscheinlichkeit wird analysiert, um latente Präferenzstrukturen der Befragten aufzudecken und Abwägungen (trade-offs) zwischen unterschiedlichen Attributen zu quantifizieren.

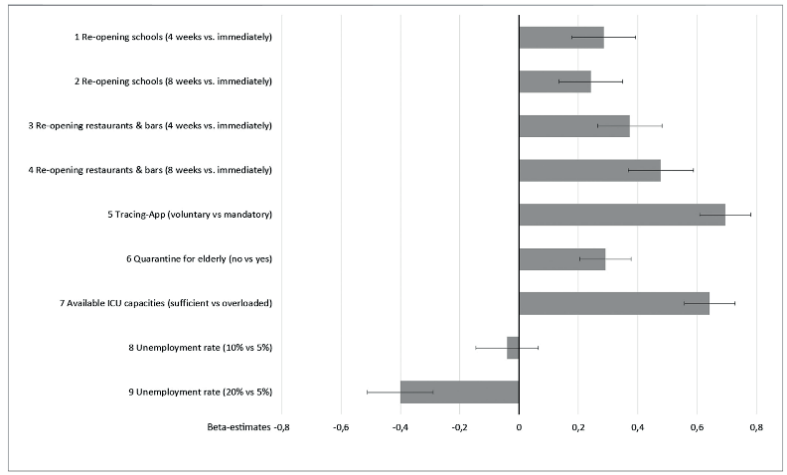


Abb. 1: Präferenzen zu den Ausstiegsstrategien. Koeffizienten und 95 % Konfidenzintervall (eigene Darstellung)

Ergebnisse

1.020 Online-Fragebögen wurden ausgefüllt. Die Befragten präferierten die Freiwilligkeit einer Tracing-App (bzw. Vermeidung einer verpflichtenden App) und eine ausreichende intensivmedizinische Versorgung ohne Überlastungen. Dies war den Befragten wichtiger als die Vermeidung einer Arbeitslosenquote von 20 % für die nächsten zwei Jahre (s. Abb.). Hohe Arbeitslosigkeit zu vermeiden war Jüngeren in höherem Maße wichtig als Älteren. Die ausreichende intensivmedizinische Versorgung hatte höchste Priorität für Menschen unter 50 Jahren, während sie bei Menschen ab 50 Jahren erst hinter der Freiwilligkeit einer Tracing-App und der Vermeidung der häuslichen Isolation Älterer stand. Die Vermeidung der häuslichen Isolation Älterer und die Frage der Öffnung von Schulen blieben im Vergleich von nachgeordneter Bedeutung. Menschen mit schulpflichtigen Kind(ern) waren

unentschieden hinsichtlich der früheren oder späteren Öffnung von Schulen, während die übrigen Befragten zu einer späteren Öffnung tendierten.

Diskussion/Schlussfolgerungen
Im April 2020, als die Lockdown-Maßnahmen bereits wieder gelockert wurden, hatte die Sicherstellung der gesundheitlichen Versorgung aus Sicht der Befragten höchste Priorität. In gleicher Größenordnung lehnten die Befragten eine verpflichtende Tracing-App ab, die ab April öffentlich diskutiert wurde. Dieser Befund überraschte in seiner Deutlichkeit und sendete ein deutliches Signal an die Politik. Im April wurde intensiv über das Datenschutzkonzept der Tracing-App in Deutschland diskutiert, vor deren Hintergrund dieses Ergebnis entsprechend eingeordnet werden kann. Die abweichenden Präferenzen der älteren Bevölkerung bestätigten durch ihre Plausibilität indirekt die Verständlichkeit der Befragungsmethode und damit die Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Hinsichtlich der Schulöffnungen sprachen die Ergebnisse für bestehende Unsicherheit in der Bevölkerung. Dies spiegelte ebenso den Diskurs in Wissenschaft und Politik wider, bei dem lange Zeit Schulen und Kitas als mögliche Infektionsherde galten.

» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

AOKTrio - Das Transitionsprogramm für mehr Gesundheitskompetenz von Teenagern
» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Bundesweites Forschungsnetz "Angewandte Surveillance und Testung"
» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Communities That Care: Effektivität und Effizienz eines kommunalen Präventionssystems
» Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Durchführung einer wissenschaftlichen Erhebung zum aktuellen Stand und künftigen Bedarfen von Digitaliserung der gesundheitlichen Selbsthilfe in Deutschland (DISH)
» Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

EPIVA-Evaluation Pädiatriezentrierte Integrierte Versorgung AOK_Junior
» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Sozialmedizinisches Zentrum im Setting der akutmedizinischen Versorgung
» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Evidenzsynthese zu Zwerchfellschrittsmacher
» Projektleitung: Hagen, Anja (Dr.); Förderung: Med. Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen

Forschungsplan IV-Weiterentwicklung der Grünen Liste Prävention
» Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Landespräventionsrat Niedersachsen

Gesund und aktiv leben - Einführung des Stanford Chronic Disease Self-Management Program in Deutschland, Zweite Förderphase (Nationale Koordinierungsstelle und Standort Hannover)

» Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Robert Bosch Stiftung

GEKO-A Gesundheitskompetenz am Arbeitsplatz

» Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Health Technology Assessment: Störungen der Beweglichkeit: Hilft die Feldenkrais-Methode?

» Projektleitung: Hagen, Anja (Dr.); Förderung: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Health literacy in early childhood allergy prevention: parental competencies and public health context in a shifting evidence landscape (HELICAP)

» Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Identifikation und Beschreibung von neuen Technologien (early awareness) und veralteten Technologien (obsolete technologies) hta

» Projektleitung: Hagen, Anja (Dr.); Förderung: DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

MS-PoV - Multiple Sklerose - Patientenorientierte Versorgung in Niedersachsen

» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Multimodale Schmerztherapie mit Rückfallprophylaxe (MMS-RFP)

» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Nachhaltige Implementation und differenzielle Wirksamkeit des Weiterqualifizierungskonzepts "KoAkiK - Kognitive Aktivierung in Kitas" (KoAkiK II)

» Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Patientenkompetenz bei allergischen Erkrankungen des atopischen Formenkreises PAKO-ATOP

» Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Pädagogische Hochschule Freiburg (BGM)

Promotionprogramm Chronische Erkrankungen und Gesundheitskompetenz (ChEG)

» Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Robert Bosch Stiftung

Schmerzen bei Endometriose (Neubildung der Gebärmutterschleimhaut) : Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren? (HT19-02)

» Projektleitung: Hagen, Anja (Dr.); Förderung: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Steigerung der Gesundheitskompetenz von Männern und Frauen im Alter von 35 bis 55 Jahren in den Stadtteilen Stöcken und Mittelfeld

» Projektleitung: Seidel, Gabriele (Dr.); Förderung: Region Hannover

Steigerung der Langzeiteffekte onkologischer Rehabilitation durch eine Nachsorge-App (ReNaApp)

» Projektleitung: Brandes, Iris (Dr. PH); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Weiterentwicklung der Grünen Liste Prävention 5

» Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Förderung: Landespräventionsrat Niedersachsen

Wissenschaftliche Bewertung und Erstellung von Eividenzsynthesen zu folgenden medizinischen Verfahren: 1. Endovaskuläre Anlage einer peripheren Av-Fistel durch Gleichstrom, 2. Perkutan-transluminale Einlage eines Vorhofseptumimplantates

» Projektleitung: Hagen, Anja (Dr.); Förderung: Med. Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.

Wundinfektionen und Antibiotikaverbrauch in der Chirurgie: Strategien zur Optimierung benötigen Surveillance und führen zu ihrer Elimination (WACH)

» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: BMG, Weiterleitungsvereinbarung mit Universität Leipzig

Zentrum für gesundheitsökonomische Forschung Hannover (CHERH), MHH TP 3,4,und 7

» Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Sigmoidoskopie als evidenzbasiertes Screeningverfahren für Darmkrebs - eine mögliche Option? (SIGMO)

» Projektleitung: Dreier, Maren (Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamer Bundesauschuss

Nutzertestung für Gesundheitsinformationen

» Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.); Förderung: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Originalpublikationen

Becker F, Roberts KJ, Nadal M, Zink M, Stiegler P, Pemberger S, Castellana TP, Kellner C, Murphy N, Kaltenborn A, Tuffs A, Amelung V, Krauth C, Bayliss J, Schrem HH. Optimizing Organ Donation: Expert Opinion from Austria, Germany, Spain and the U.K. Ann.Transplant. 2020;25:e921727

Bökel A, Dierks ML, Gutenbrunner C, Weidner N, Geng V, Kalke YB, Liebscher T, Abel FR, Sturm C. Perceived environmental barriers for people with spinal cord injury in Germany and their influence on quality of life. J.Rehabil.Med. 2020;52(8):jrm00090

Bossert S, Werdecker L, Strech D, Neitzke G, Dierks ML, Meyer A, Hirschberg I. Ethik-Universität zur Regenerativen Medizin - ein Instrument der fundierten Meinungsbildung fur Laien?. Gesundheitswesen 2020;82(11):e124-e137

Brandes I, Kruckenberg B. Relationship between onset of symptoms and diagnostic delay in women with endometriosis. Arch Clin Obs Gyn Res 2020;1(1):1-7

Chassagnol F, Marcelli G, Wagle J, Giuliani G, Traub D, Schaub V, Ruof J. Review of Relative effectiveness assessments (REAs) of pharmaceuticals at the European network for health technology assessment (EUnetHTA): A first step towards a consolidated European perspective on comparative effectiveness& safety?. Health Policy 2020;124(9):943-951

Dehn-Hindenberg A, Saßmann H, Dierks ML, Haack M, Meyer A, Walter U, Lange K. „Die ersten drei Einträge …". Präv Gesundheitsf 2020;

Ernstmann N, Bauer U, Berens EM, Bitzer EM, Bollweg TM, Danner M, Dehn-Hindenberg A, Dierks ML, Farin E, Grobosch S, Haarig F, Halbach S, Holledererer A, Icks A, Kowalski C, Kramer U, Neugebauer E, Okan O, Pelikan J, Pfaff H, Sautermeister J, Schaeffer D, Schang L, Schulte H, Siegel A, Sundmacher L, Vogt D, Vollmar HC, Stock S. DNVF Memorandum Gesundheitskompetenz (Teil 1) - Hintergrund, Relevanz, Gegenstand und Fragestellungen in der Versorgungsfor-

schung. Gesundheitswesen 2020;82(7):e77-e93

Fricke LM, Glöckner S, Dreier M, Lange B. Impact of non-pharmaceutical interventions targeted at COVID-19 pandemic on influenza burden - a systematic review. J.Infect. 2021;82(1):1-35

Illiger K, Walter U, Koppelin F. The Dementia-Specific Self-Concept – Developing a Model of Experiencing and Coping with the Disease Situation of Persons Living Alone with Dementia. Ageing Sci Ment Health Stud 2020;4(1):1-12

Jaehn P, Rehling J, Klawunn R, Merz S, Holmberg C, Bolte G, Mena E, Rommel A, Saß AC, Pöge K, Strasser S, Holmberg C, Jaehn P, Merz S. Practice of reporting social characteristics when describing representativeness of epidemiological cohort studies – a rationale for an intersectional perspective. SSM - Population Health 2020;100617

Kabbani AR, Schultalbers M, Tergast T, Kimmann M, Stahmeyer J, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B, Becker H. Einfluss einer spontan bakteriellen Peritonitis, nosokomialer Infektionen und eines akut auf chronischen Leberversagens auf die Behandlungserlose bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose in Deutschland. Z.Gastroenterol. 2020;58(9):855-867

Koziel M, Mazurek M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Rothman KJ, Brandes A, Paquette M, Zint K, Franca LR, Lu S, Bartels DB, Huisman MV, Lip GYH. Persistence with Anticoagulation for Atrial Fibrillation: Report from the GLORIA-AF Phase III 1-Year Follow-up. J.Clin.Med. 2020;9(6):

Kriegisch V, Kuhn B, Dierks ML, Achenbach J, Briest J, Fink M, Dusch M, Amelung V, Karst M. Bewertung der ambulanten ärztlichen Schmerztherapie in Deutschland : Ergebnisse einer internetbasierten Querschnittsbefragung unter ambulant tätigen Schmerzmedizinern. Schmerz 2020;

Lander J, Haack M, Dierks ML. Bürger- und Patientenbeteiligung in der gesundheitsbezogenen Forschung: Wie wird über die Auswahl von Teilnehmenden berichtet?. Z.Evid Fortbild.Qual.Gesundhwes 2020;156-157:89-99

Liersch S, Krüger K, Oedingen C, Spreenberg A, Bergemann T, Krauth C. Evaluation of the pediatric-centered integrated care AOK Junior: protocol for a mixed-method study. BMC Health Serv.Res. 2020;20(1):217

Mackowiak K, Kula A, Brunemund L, Walter U. Förderung sozial-kognitiver Problemlösestrategien von Vorschulkindern. Frühe Bildung 2020;9(3):110-117

Matterne U, Egger N, Tempes J, Tischer C, Lander J, Dierks ML, Bitzer EM, Apfelbacher C. Health literacy in the general population in the context of epidemic or pandemic coronavirus outbreak situations: Rapid scoping review. Patient Educ.Couns. 2021;104(2):223-234

Mortimer KM, Bartels DB, Hartmann N, Capapey J, Yang J, Gately R, Enger C. Characterizing Health Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis using US Health Claims Data. Respiration 2020;99(2):108-118

Oedingen C, Bartling T, Dierks ML, Mühlbacher AC, Schrem H, Krauth C. Public preferences for the allocation of donor organs for transplantation: Focus group discussions. Health Expect. 2020;23(3):670-680

Quilling E, Babitsch B, Dadaczynski K, Kruse S, Kuchler M, Köckler H, Leimann J, Walter U. Municipal Health Promotion as Part of Urban Health: A Policy Framework for Action. Sustainability 2020;12(16):6685

Quilling E, Kruse S, Kuchler M, Leimann J, Walter U. Models of Intersectoral Cooperation in Municipal Health Promotion and Prevention: Findings from a Scoping Review.. Sustainability 2020;12:6544

Rutsch M, Jochems N, Schrader A, Brandes I, Weier L, Deck R. ReNaApp: increasing the long-term effects of oncological rehabilitation through an application after medical rehabilitation (ReNaApp): a quasi-randomized longitudinal study of prospective design. BMC Health Serv.Res. 2020;20(1):378

Scholz S, Biermann-Stallwitz J, Brettschneider C, Damm O, Freytag A, Greiner W, Icks A, König HH, Krauth C, Kuhlmann A, Kunigkeit C, Montalbo J, Mostardt S, Mühlbacher A, Neumann A, Neusser S, Plagemann T, Schwalm A, Ultsch B, Wasem J, Witte J. Standardisierte Kostenberechnungen im deutschen Gesundheitswesen: Bericht der Arbeitsgruppe „Standardkosten" des Ausschusses „ökonomische Evaluation" der dggö. Gesundh ökon Qual manag 2020;25(1):52-59

Sebastião M, Hechtel N, Krückeberg J. „In

den Müll?!" – Ursachenforschung zur Nicht-Nutzung technischer Innovationen in der stationären Pflege. Gesundheitswesen 2020;

Seidel G, Haack M, Dierks ML. Krankheitsübergreifende Selbstmanagementkurse: Implikationen für die hausärztliche Versorgung. ZFA 2020;96(1):31-36

Zeppernick F, Zeppernick M, Janschek E, Wölfler M, Bornemann S, Holtmann L, Oehmke F, Brandes I, Scheible CM, Salehin D, Pethick SV, Boosz AS, Krämer B, Sillem M, Bühler K, Keckstein J, Schweppe KW, Meinhold-Heerlein I, for the QS Endo Working Group of the Endometriosis Research Foundation (SEF). QS ENDO Real – A Study by the German Endometriosis Research Foundation (SEF) on the Reality of Care for Patients with Endometriosis in Germany, Austria and Switzerland. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020;80(02):179-189

Zhou Y, Buck C, Maier W, von Lengerke T, Walter U, Dreier M. Built Environment and Childhood Weight Status: A Multi-Level Study Using Population-Based Data in the City of Hannover, Germany. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(8):2694

Übersichtsarbeiten

Diedrich L, Dockweiler C. Video-based teleconsultations in pharmaceutical care - A systematic review. Res.Social Adm.Pharm. 2020;

Kröger L, Kuhlmann E. Direktzugang: ein Modell für die Logopädie - Eine Studie zu den Möglichkeiten und Barrieren der Umsetzung eines zukunftsfähigen Regulierungsmodells. forum: logopädie 2020;34(3):

Seidel G, Dierks ML. Die Bürger fördern. Pflegez 2020;73(11):24-27

Tomsic I, Heinze NR, Chaberny IF, Krauth C, Schock B, von Lengerke T. Implementation interventions in preventing surgical site infections in abdominal surgery: a systematic review. BMC Health Serv.Res. 2020;20(1):236

Buchbeiträge, Monografien

Amelung VE, Ex P. New Work im Gesundheitswesen - eine Standortbestimmung. In: Amelung Volker Eric;Eble,Susanne;Sjuts,Ralf;Ballast,Thomas;Hildebrandt,Helmut;Knieps,Franz;Lägel,Ralph;Ex,Patricia[Hrsg.]: Die Zukunft der Arbeit im Gesundheitswesen. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft , 2020. S. 3-17

Bitzer EM, Schwartz FW, Walter U. Evaluation und Qualitätssicherung im Gesundheitswesen. In: Razum Oliver;Kolip,Petra[Hrsg.]: Handbuch Gesundheitswissenschaften. Weinheim Basel: Beltz Juventa , 2020. S. 1034-1062

Nickel S, Bremer K, Dierks ML, Haack M, Schwinn S, Borgetto B, Kofahl C. Digitalisierung in der gesundheitlichen Selbsthilfe - Ergebnisse einer Online-Umfrage bei Selbsthilfeorganisationen. In: Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen[Hrsg.]: Selbsthilfegruppenjahrbuch 2020. Gießen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V. DAG SHG , 2020. S. 142-153

Rothe A, Wadepohl H, Disep L, Mai M, Bethke C, Feesche J, Hormann K, Kula A. A dialectic stance: Möglichkeiten von Mixed-Methods-Designs zur Erfassung von Professionalität anhand videografischer Zugänge zu lernunterstützenden Fachkraft-Kind-Interaktionen. In: Bloch Bianca;Kluge,Lucie;Tran,Hoa Mai;Zehbe,Katja[Hrsg.]: Pädagogik der frühen Kindheit im Wandel gegenwärtige Herausforderungen und Wirklichkeiten. Weinheim, Basel: Beltz Juventa , 2020. S. 130-147

Schmitz C, Berchtold P, Cichon I, Klapper B, Amelung VE. Stand und Zukunft der interprofessionellen Zusammenarbeit in Deutschland. In: Amelung Volker E.;Eble,Susanne;Sjuts,Ralf;Ballast,Thomas;Hildebrandt,Helmut;Knieps,Franz;Lägel,Ralph;Ex,Patricia;Afraz,Farideh Carolin[Hrsg.]: Die Zukunft der Arbeit im Gesundheitswesen. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft , 2020. S. 183-198

Herausgeberschaften

Amelung VE, Eble S, Sjuts R, Ballast T, Hildebrandt H, Knieps F, Lägel R, Ex P, Afraz FC[Hrsg.]: Die Zukunft der Arbeit im Gesundheitswesen. : MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft , 2020. XIII, 384 Seiten

Abstracts

2020 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Götz NA (Dr. PH): Die Perspektive des Verwirklichungschancen-Ansatzes zur Analyse sozialer und gesundheitlicher Ungleichheitsdimensionen im höheren Lebensalter.

Götz NA (Dr. PH): Die Perspektive des Verwirklichungschancen-Ansatzes zur Analyse sozialer

und gesundheitlicher Ungleichheitsdimensionen im höheren Lebensalter : Anhangsverzeichnis.

Haack M (Dr. rer. biol. hum.): Gesundheitskompetenz bei Männern mit Prostatakrebs - Wie Wissen und Kommunikationsfähigkeiten mit der Mitgliedschaft in einer Selbsthilfegruppe, subjektiver Lebensqualität und Progredienzangst zusammenhängen.

Lander J (Dr. PH): Bürger- und Patientenbeteiligung in der medizinischen Forschung: Theorie und Praxis der Auswahl und Repräsentativität von Teilnehmenden.

Michalik T (Dr. PH): Gesundheitsvorstellungen von Spätaussiedlerinnen im Alter - eine qualitative Studie.

Tom-Aba D (PhD Epidemiology M.Sc Public Health B.Sc. Statistics and Computer Science): User Perception, Acceptability and Usefulness of Surveillance Outbreak Response Management and Analysis System (SORMAS) among Health Workers in Nigeria, West Africa, 2018-19.

Zidane, Miriam TC (Dr. med.): Patientenschulungsprogramme für Kinder mit Asthma bronchiale und Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eine vergleichende Evaluation des Zugangs, der Qualität und der Effektivität in Warschau und Berlin.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Amelung, Volker Eric (Prof. Dr.): CHERH Lenkungsausschuss, Deutschland; Erweiterter Landesausschuss der Ärtze und Krankenkassen in Niedersachsen, Deutschland; International Journal of Integrated Care, Grossbritannien und Nordirland; Landesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in Niedersachsen, Deutschland; OECD Working Group Integrated Care, Frankreich; Zeitschrift Das Gesundheitswesen, Deutschland; Zeitschrift Gesundheits- und Sozialpolitik, Deutschland

Deest, Maximilian (Dr.): Prader-Willi-Syndrom, Immunologie, Psychose

#Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Akkreditierungsagentur für Studiengänge (AHPGS), Deutschland, Mitglied; Beirat Barmer Krankenkasse Hannover, Deutschland, Mitglied; Berufsverband für Präventologen, Deutschland, Beirat; Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung, Nationale Diabetesstrategie, Deutschland, Mitglied; Centre for Patient Empowerment, Europäische Union, Beirat; Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention, Deutschland, Mitglied; Deutsche Osteoporose Vereinigung, Deutschland, Mitglied; Deutsches Netzwerk Gesundheitskompetenz, Deutschland, Gründungsmitglied; EVIVO e.V., Schweiz, Vorsitzende/r; European Public Helth Association, Europäische Union, Mitglied; Korian Stiftung, Deutschland, Beirat; Landesvereinigung für Gesundheit (LVG), Deutschland, Vorsitzende/r; Promotionskommission Hochschule Fulda, Deutschland, Mitglied; Stiftung Gesundheitswissen, Deutschland, Beirat; Verein Ambulante Versorgungsbrücken e.V., Bremen, Deutschland, Mitglied; Wissenschaftlicher Beirat der Süddeutschen Krankenversicherung, Deutschland, Beirat; Wissenschaftlicher Beirat des Instituts für Public Health und Pflege Bremen, Deutschland, Vorsitzende/r; Zukunftsforum Public Health, Deutschland, Mitglied

Krauth, Christian (Prof. Dr.): Carina Oedingen; Tim Bartling

Walter, Ulla (Prof. Dr.): Beirat der DGE-Sektion Niedersachsen, Deutschland, Beirat; Beirat von pro familia Niedersachsen, Deutschland, Beirat; Fachausschuss Primärprävention der Deutschen Krebshilfe, Deutschland, Beirat; Fachbeirat gesund und aktiv älter werden (BZgA), Deutschland, Beirat; Kommission Gesund älter werden / Gesundheitsziele.de, Deutschland, Beirat; wissenschaftlicher Beirat der Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg, Deutschland, Beirat; wissenschaftlicher Beirat der Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen e.V., Deutschland, Beirat

Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin

Leiter: Dr. Gerald Neitzke (komm.) (bis 31.07.2020)
Direktor: Prof. Dr. Dr. Sabine Salloch (ab 01.08.2020)

Tel.: 0511-532 4277 • E-Mail: Salloch.Sabine@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-geschichte-ethik-und-philosophie-der-medizin

Keywords: Medizinethik, Medizingeschichte, Philosophie, Klinische Ethik, Ethikberatung, Public Health Ethik, Geschichte von Public Health, Medizin im Nationalsozialismus, Advance Care Planning, Forschungsethik, Integration von Kriegsversehrten, Biobankforschung, Psychiatriegeschichte, Tierversuche, Systematische Übersichtsarbeit, Health Technology Assessment, empirische Ethik

Forschungsprofil

Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin tragen zum Verständnis der Heilkunde als einer normativ aufgeladenen sozialen Praxis bei und bieten die Möglichkeit, soziale und kulturelle Grundlagen ärztlichen Wissens, Denkens und Handelns zu hinterfragen. Die Mitarbeiter*innen des Instituts bearbeiten ein umfassendes Spektrum medizinhistorischer, -ethischer und wissenschaftstheoretischer Themen in Forschung und Lehre. Dem Institut ist das Klinische Ethikkomitee organisatorisch zugeordnet. Das Kompetenzzentrum für geschlechtersensible Medizin und das Hochschularchiv sind dem Institut angegliedert. Die institutseigene Bibliothek umfasst ca. 15.000 Bände mit Schwerpunkten in Medizingeschichte, Ethik, Philosophiegeschichte, Medizin im "Dritten Reich" und Public Health.

Der Forschungsschwerpunkt Zeit- und Wissenschaftsgeschichte der Medizin befasst sich mit der kritischen Reflektion medizinischer Diskurse und Praktiken. Aktuelle medizinische Einrichtungen, Institutionen, Evidenzen, Strukturen und Organisationsformen werden ob ihres Entstehungsprozesses untersucht. Eine Zeit- und Wissenschaftsgeschichte der Medizin erarbeitet eine Genealogie der gegenwärtigen Medizin und sucht mit geschichtswissenschaftlicher Methodik nach Antworten auf aktuelle Zustände: Warum muss das Medizinstudium stets wieder reformiert werden? Wie ist das heutige System von Klinik und Forschung entstanden? Warum haben sich in den jeweiligen Fachgebieten bestimmte Diskurse, Denkstile sowie Praktiken durchgesetzt? Medizin wird dabei im engen und untrennbaren Zusammenhang mit gesellschaftlichen Prozessen und historisch veränderbaren Körperkonzepten verstanden und analysiert. Ein besonderer Fokus richtet sich auf die Medizin während des Nationalsozialismus sowie die historische Entwicklung einer Ethik der Medizin.

Der Forschungsschwerpunkt Klinische Ethik befasst sich mit der Analyse von moralischen Grundlagen und ethisch-praktischen Herausforderungen in allen Bereichen der Gesundheitsversorgung. Im Bereich der Ethik am Lebensende werden Herausforderungen im Kontext von Lebensverlängerung, Sterbehilfe, Palliation und Sterbebegleitung bearbeitet. Im Bereich der Ethik am Lebensbeginn werden sowohl Formen der assistierten Reproduktion als auch Schwangerschaftskonflikte und Probleme der Neonatologie untersucht. Die Forschung umfasst sowohl deskriptive als auch normative Analysen. Neben der Moralrekonstruktion (empirisch) und Moralbegründung (normativ) wird auch die Moralvermittlung, also Ethik im Kontext von Lehre und Beratungstätigkeiten, wissenschaftlich untersucht. Die Forschungsergebnisse fließen in die praktische Tätigkeit der Klinischen Ethikberatung ein.

Der Forschungsschwerpunkt in der Forschungsethik liegt bei verschiedenen ethischen und regulatorischen Herausforderungen der präklinischen und klinischen Forschung. Untersucht werden dabei u.a. Aspekte der Risiko-Nutzen-Bewertung und der Modalitäten der informierten Einwilligung. Im Rahmen von präklinischer Forschung werden die Entscheidungsprozesse und die dabei erforderlichen Abwägungen bei der Wahl zwischen Tierversuchen und Tierversuchsalternativen genauer betrachtet. Als verbindendes Element wird die Frage des sozialen Wertes von präklinischer und klinischer Forschung sowie die Ethik translationaler Forschung betrachtet. Im Bereich der Public Health werden im Rahmen von Health Technology Assessment (HTA)-Berichten die ethischen und sozialen Aspekte von Gesundheitstechnologien identifiziert, gewichtet und zur Bewertung der Technologie herangezogen. Den dritten Schwerpunkt der Arbeitsgruppe bildet die Meta-Forschung und die Entwicklung von medizinethischen (Forschungs-)Methoden, so insbesondere die Methode der systematischen Übersichtsarbeit und die Methoden zur Bearbeitung ethischer und sozialer Aspekte im HTA.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Decision Support In Routine and Emergency Health Care: Ethical and Social Implications (DESIREE)

Entscheidungsunterstützende Systeme (Decision Support Systems, CDSS) tragen wesentlich zur digitalen Transformation der Gesundheitsversorgung bei. Sie führen jedoch auch zu normativen Herausforderungen in Bezug auf Verantwortung, Privatsphäre, Sicherheit und Autonomie sowie Fragen hinsichtlich der Mensch-Maschine-Interaktion, der Arbeitsabläufe, dem professionellen Selbstbild und dem Arzt-Patienten-Verhältnis. Diese ethischen und sozialen Auswirkungen von CDSS wurden bislang noch nicht umfangreich untersucht.

Ziel dieses Verbundprojektes ist es, anhand von drei exemplarischen Fallstudien - Nephrologie, Chirurgie und Pflege - ethische, soziale, professionelle und technische Schlüsselaspekte der digitalen Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen zu erforschen, indem empirische und theoretische Ansätze kombiniert werden. In der Anfangsphase des Projekts werden zu den drei Fallstudien die auf der technischen und der prozessualen Ebene auftretenden Probleme erfasst. Auf dieser Grundlage erfolgt eine empirische und theoretische Untersuchung sozialer, normativ-ethischer und professioneller Aspekte aus Perspektive der Patient*nnen, der Heil- und Pflegeberufe und der Gruppe der IT-Designer*innen und -Anbieter*innen. Darüber hinaus werden Auswirkungen auf der Ebene des Gesundheitssystems identifiziert und analysiert. Verschiedene Akteursgruppen werden aktiv in das Projekt einbezogen und ihre Perspektiven und ihr Fachwissen systematisch berücksichtigt.

Diese Querschnittsanalyse über drei Anwendungsfälle ermöglicht es, allgemeine Erkenntnisse für die ethisch und sozial verantwortliche Entwicklung, Nutzung und Steuerung der digitalen Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen zu ziehen.

Kooperationspartner*innen:
Dr. Tanja Bratan, Dr. Heike Aichinger, Dr. Nils Heyen, Diana Schneider
Leitung Geschäftsfeld Innovationen im Gesundheitssystem
Competence Center Neue Technologien
Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI
Prof. Dr. Dr. Martin Langanke, Dr. Wenke Liedtke
Angewandte Ethik/ Fachbereich Soziale Arbeit
Evangelische Hochschule Rheinland-Westfalen-Lippe
Prof. Dr. Rainer Röhrig, Dr.-Ing. Myriam Lipprandt, Dipl.-Inform., Andrea Klausen
Institut für Medizinische Informatik
Uniklinik RWTH Aachen
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Publikationen:

Heyen NB, Salloch S: The Ethics of Machine Learning-Based Clinical Decision Support: An Analysis through the Lens of Professionalisation Theory BMC Medical Ethics 2021 22:112

» Projektleitung: Salloch, Sabine (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Alternativen zum Tierversuch: Grundlagen, Beispiele und ethische Abwägung („OER für den Hochschulbereich – Förderung der Erstellung, Pflege und Verbreitung von Open Educational Resources an den niedersächsischen Hochschulen")

» Projektleitung: Mertz, Marcel (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Alternativmethoden -Verbundprojekt: EMBARC - Extent, Predictors and Management of Publication Bias in Animal Research - Teilprojekt 1

» Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. Dr.); Förderung: BMBF: Projektträger Jülich, Forschungszentrum Jülich GmbH

Behinderung als gesellschaftliche Herausforderung. Lebensläufe und Erwerbsbiographien von gliedmaßenamputierten Kriegsversehrten des 2. Weltkriegs in der frühen Bundesrepublik

» Projektleitung: Wolters, Christine (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Nachkriegsmoderne und Medizinreform. Das Projekt der Gründung Medizinischer Akademien in Westdeutschland, 1950-1970

» Projektleitung: Stoff, Heiko (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

PALS-HD- Wünsche und Bedürfnisse von Patienten mit ALS für eine Beratung zu lebensverkürzenden Maßnahmen

» Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Geschichte der Medizininformatik

» Projektleitung: Stoff, Heiko (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

R2N „Replace" und „Reduce" aus Niedersachsen – Ersatz und Ergänzungsmethoden für eine zukunftsweisende biomedizinische Forschung Teilprojekt E1: Struktur von ethisch relevanten Werturteilen bei Entscheidungen für oder gegen Tierversuchsalternativen

» Projektleitung: Mertz, Marcel (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Sterben wie ein Hund? Konvergenzen und Divergenzen im human- und veterinärmedizinethischen Diskurs zum Lebensende von Menschen bzw. Heimtieren und Folgen für die Verhältnisbestimmung von Medizin- und Tierethik

» Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Dinge und Sexualität. Produktion und Konsumtion im 20. und 21. Jahrhundert. Teilprojekt: Optimierungsobjekte: Die Konstituierung einer auf Begehren ausgerichteten Sexualökonomie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts

» Projektleitung: Stoff, Heiko (Prof. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Automatisierung und Labormedizin
» Projektleitung: Gausemeier, Bernd (Dr.)

Computational Bioethics
» Projektleitung: Salloch, Sabine (Prof. Dr.)

Geburtshilfe und Biopolitik zwischen „Nation Building" und Gewalt. Polnische, jüdische, deutsche Hebammen und Mütter, 1918-1945
» Projektleitung: Lisner, Wiebke (Dr.)

Klinische Ethikberatung
» Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr.)

R²Ethics: Methodische Qualität von (systematischen) Übersichtsarbeiten normativ-ethischer und empirisch-ethischer Literatur zu medizinischen Themen. Erfassung des State-of-the-Art und Entwicklung einer Reporting Guideline
» Projektleitung: Mertz, Marcel (Dr.)

Originalpublikationen

Bossert S, Werdecker L, Strech D, Neitzke G, Dierks ML, Meyer A, Hirschberg I. Ethik-Universität zur Regenerativen Medizin - ein Instrument der fundierten Meinungsbildung fur Laien?. Gesundheitswesen 2020;82(11):e124-e137

Gausemeier B. Squaring the pedigree. PaRDeS 2020;(26)43-50

Kahrass H, Bossert S, Schürmann C, Strech D. Details of risk-benefit communication in informed consent documents for phase I/II trials. Clin.Trials 2021;18(1):71-80

Lisner W. Midwifery Under German Occupation in the Litzmannstadt Ghetto and in Western Poland. Nashim 2020;(36)86-116

Marckmann G, Neitzke G, Schildmann J, Michalsen A, Dutzmann J, Hartog C, Jöbges S, Knochel K, Michels G, Pin M, Riessen R, Rogge A, Taupitz J, Janssens U. Entscheidungen über die Zuteilung intensivmedizinischer Ressourcen im Kontext der COVID-19-Pandemie. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020;115:477-485

Marckmann G, Neitzke G, Schildmann J. Triage in der COVID-19-Pandemie - was ist gerecht?. DIVI 2020;11(4):172-178

Mertz M, Nobile H, Kahrass H. Systematic reviews of empirical literature on bioethical topics: Results from a meta-review. Nurs.Ethics 2020;27(4):960-978

Müller R, Aghdassi AA, Kruse J, Lerch MM, Simon P, Salloch S. Perceptions of genetic testing in patients with hereditary chronic pancreatitis and their families: a qualitative triangulation. Eur.J.Hum.Genet. 2021;29(1):29-38

Oppermann B, Neitzke G. Klinisch-ethische Falldiskussion: Der Zahnarzt muss die Studenten gemäß ihrem Ausbildungsstand einsetzen. ZM 2020;110(6):28-30

Persson K, Selter F, Neitzke G, Kunzmann P. Philosophy of a "Good Death" in Small Animals and Consequences for Euthanasia in Animal Law and Veterinary Practice. Animals 2020;10(1):124

Schaper U, Beljan M, Eitler P, Ewing C, Gammerl B. Sexotic: The interplay between sexualization and exoticization. Sexualities 2020;23(1-2):114-126

Seidlein AH, Bettin H, Franikowski P, Salloch S. Gamified E-learning in medical terminology: the TERMInator tool. BMC Med.Educ. 2020;20(1):284

Sievers S, Wieschowski S, Strech D. Investigator brochures for phase I/II trials lack information on the robustness of preclinical safety studies. Br.J.Clin.Pharmacol. 2020;

Spoden C. Deciding one's own death in advance: Biopower, living wills, and resistance to a legislation of death with dignity in Japan. Contemporary Japan 2020;32(1):63-82

Stoff H. Das Material ist das Medium: Zur Geschichte des Selens. GAIA 2020;29(2):123

Strzebonska K, Wasylewski MT, Zaborowska L, Riedel N, Wieschowski S, Strech D, Waligora M.

Results dissemination of registered clinical trials across Polish academic institutions: a cross-sectional analysis. BMJ Open 2020;10(1):e034666

Wieschowski S, Laser H, Sena ES, Bleich A, Tolba R, Strech D. Attitudes towards animal study registries and their characteristics: An online survey of three cohorts of animal researchers. PLoS One 2020;15(1):e0226443

Buchbeiträge, Monografien

Geiger K, Stoff H. Lebensverlängerung – medizingeschichtlich. In: Wittwer Héctor;Schäfer, Daniel;Frewer,Andreas[Hrsg.]: Handbuch Sterben und Tod: Geschichte – Theorie – Ethik. Stuttgart: J.B. Metzler , 2020. S. 191-196

Mertz M. Empirical incursions. Validity dimensions of a moral norm and their dependency on evidence. In: Bauer Alexander Max;Meyerhuber,Malte Ingo[Hrsg.]: Empirical research and normative theory : transdisciplinary perspectives on two methodical traditions between separation and interdependence. Berlin, Boston: De Gruyter , 2020. S. 189-235

Richter G, De Clercq E, Mertz M, Buyx A. Reporting of secondary findings in genomic research: Stakeholders attitudes and preferences. In: Langanke Martin H.;Erdmann,Pia;Brothers,Kyle B.[Hrsg.]: Secondary Findings in Genomic Research. San Diego: Elsevier Science&Technology , 2020. S. 99-132

Seidlein AH, Buchholz M, Buchholz I, Salloch S. Subjektive Belastungen und moralische Pflichten in der Dreiecksbeziehung häuslicher Pflege. Eine empirisch-ethische Analyse. In: Mahler Claudia;Emmer de Albuquerque Green,Caroline; Mosler,Harald;Giese,Constanze;Frewer,Andreas [Hrsg.]: Unterstützung für ältere Menschen : Beratung – Digitalisierung – Pflegepraxis. Beiträge des Preisträger-Forums in Berlin mit Projekten aus Bochum, Greifswald und München. Würzburg: Königshausen u. Neumann , 2020. S. 37-66

Spoden C. Lost in Translation? Grounded Theory and developing theoretical concepts. In: Kottmann Nora;Reiher,Cornelia[Hrsg.]: Studying Japan : handbook of research designs, fieldwork and methods. Baden-Baden: Nomos , 2020. S. 339-342

Stoff H. Claude Bernard qui genuit Cannon qui genuit Rosenblueth apud Wiener"Teleologien der Biokybernetik". In: Ochsner Beate;Nikolow,Sybilla; Stock,Robert[Hrsg.]: Affizierungs- und Teilhabeprozesse zwischen Organismen und Maschinen. Wiesbaden, Heidelberg: Springer VS , 2020. S. 3-23

Stoff H. Sexualität. In: Heßler Martina;Liggieri,Kevin[Hrsg.]: Technikanthropologie : Handbuch für Wissenschaft und Studium. Baden-Baden: Nomos, Edition Sigma , 2020. S. 436-441

Stoff H. Chemisch konservierte Zitrusfrüchte. Risikokalkulationen in den 1950er Jahren. In: Steinberg Swen;Jacob,Frank[Hrsg.]: Semmeln aus Sägemehl : Lebensmittelskandale und Wissensordnungen. Marburg: Büchner-Verlag , 2020. S. 181-210

Gausemeier B. Zentrale Peripherie biologische und medizinische Forschung in Berlin-Buch, 1930–1989. In: . . Stuttgart: Franz Steiner Verlag , 2020. S. 535 Seiten

Stoff H. Die Komamethode : Willensfreiheit, Selbstverantwortung und der Anfang vom Ende der Roten Armee Fraktion im Winter 198485. In: . . Berlin: Kulturverlag Kadmos , 2020. S. 435 Seiten, 9 ungezählte Seiten

Herausgeberschaften

Schaper U, Beljan M, Eitler P, Ewing C, Gammerl B[Hrsg.]: Sexotic. : Sexualities , 2020. 1-132

Woopen C, Janhsen A, Mertz M, Genske A[Hrsg.]: Alternde Gesellschaft im Wandel zur Gestaltung einer Gesellschaft des langen Lebens. : Springer , 2020. VIII, 203 Seiten

Promotionen

Sambruno Spannhoff N (Dr. med.): Die Tuberkulosefürsorge in der neuen Bundesrepublik : ein Zeitschriftendiskurs.

Struß N (Dr. med.): ADHS - Genealogie der Störungskonzepte und Etablierung der Pharmakotherapie in Deutschland : eine historische Diskursanalyse.

Urfa K (Dr. med.): Zwischen Fruchtbarkeit und Zwangssterilisation : Betrachtungen zu Forschungen an Frauen zur „Stärkung des Volkskörpers" während des Nationalsozialismus, exemplarisch dargestellt anhand der Publikationen der Ärzte Stieve, Mayer und Seitz in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift und Münchner Medizinischen Wochenschrift.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hirschberg, Irene (Dr.): Ethikkommission für Präimplantationsdiagnostik Nord bei der Ärztekammer Hamburg, Deutschland, Mitglied

Salloch, Sabine (Prof. Dr.): Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, Deutschland, Mitglied; Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellforschung, Deutschland, Stellvertretender Vorsitzender

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie

Leiter: Prof. Dr. Karin Lange

Tel.: 0511-532 4437 • E-Mail: Lange.Karin@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/medpsy

Keywords: Coping with chronic diseases, patient education and empowerment, multiprofessional diabetes care, primary prevention of type 1 diabetes, hand hygiene promotion and compliance

Forschungsprofil

Die Forschungsprojekte der Medizinischen Psychologie der MHH konzentrieren sich auf die psychosozialen Bedingungen der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung chronischer Krankheiten. Im Vordergrund stehen die Themen Krankheitsbelastung, Krankheitsbewältigung, Adhärenz und Rehabilitation, z. B. bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes, Adipositas, TX und seltenen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters sowie bei weiteren chronischen Krankheiten. Hier bestehen enge Kooperationen mit der Kinderklinik der MHH, dem Kinderkrankenhaus AUF DER BULT Hannover und diversen Kinderkliniken bundesweit und international.

Mehrere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassen sich mit psychologischen Aspekten neuer Behandlungstechnologien, sowie der Entwicklung und Evaluation entsprechender Patienten-Schulungsprogramme und Trainings für Ärzte und Diabetesberater.

In Kooperation mit dem Diabeteszentrum am Kinderkrankenhaus AUF DER BULT werden weltweit empirische Studien zur Versorgungssituation und Behandlungsqualität von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes durchgeführt. Das internationale SWEET-Projekt verfolgt das Ziel, evidenzbasiert Standards einer qualifizierten pädiatrischen Diabetesversorgung zu definieren und Referenzzentren zu etablieren.

In Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München und dem Institut für Diabetesforschung werden psychische Belastungen von Familien durch bevölkerungsweite Screenings zur Prädiktion und zur Prävention des autoimmunbedingten Diabetes bei Kindern und Jugendlichen evaluiert (www.GPPAD.org).

Strukturierte psychosoziale Beratungen und Patientenschulungen für Kinder und Jugendliche mit weniger häufigen und seltenen Erkrankungen sowie deren Eltern und Geschwister werden in den Projekten Care-Fam-Net des Innovationsfond des G-BA und im Projekt ModuS entwickelt, evaluiert und bundesweit implementiert. Aktuell werden außerdem Konzepte zur Unterstützung der Transition chronisch kranker Jugendlicher in die Erwachsenenmedizin erarbeitet.

Die psychologische Förderung von Leitlinienadhärenz im Bereich der Prävention von Krankenhausinfektionen wird in Nachfolge des PSYGIENE-Projekts in Kooperation mit dem Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin des Universitätsklinikums Leipzig und des Arbeitsbereichs Gesundheitsökonomie der MHH im Projekt WACH (Wundinfektionen und Antibiotikaverbrauch in der Chirurgie) untersucht. Schwerpunkte sind dabei Analyse und Optimierung der Implementation der aktuellen KRINKO-Empfehlung „Prävention postoperativer Infektionen" und der AWMF-Leitlinie 029/031 „Strategien zur Prävention von postoperativen Wundinfektionen".

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Alltagsbelastungen der Mütter von Kindern mit Typ 1 Diabetes: Auswirkungen auf Berufstätigkeit und Bedarf an Unterstützungsleistungen im Alltag - AMBA Diabestes

In einer multizentrischen Studie, an der sich neun deutsche Pädiatrische Diabeteszentren beteiligt haben, wurden unter allen dort versorgten Familien die psychosozialen und finanziellen Folgen der Diagnose eines Typ 1 Diabetes bei einem Kind untersucht. Außerdem wurden die psychischen Belastungen der Mütter und Väter initial und im Verlauf der chronischen Erkrankung evaluiert. Weiterhin wurde erfragt, welche Versorgungsangebote hilfreich erlebt wurden und welche aus Sicht der Eltern fehlen und dringend erforderlich sind.

An der anonymen Befragung beteiligten sich 1144 Familien (81% aller möglichen Familien) mit differenzierten Angaben zu den persönlichen, beruflichen und ökonomischen Folgen. Das mittlere Diagnosealter der Kinder betrug 6,7 Jahre.

In der Gesamtgruppe beendeten 15,1% der Mütter ihre berufliche Tätigkeit nach der Diabetesdiagnose vollständig und 40,9% der in Vollzeit tätigen Mütter reduzierten ihre berufliche Tätigkeit oder gaben sie ganz auf. In besonderem Maße waren Mütter von Vorschulkindern von negativen beruflichen Folgen betroffen. Im Gegensatz dazu berichteten die Väter von nahezu keinen beruflichen Veränderungen. Etwa die Hälfte der Familien (46,4%) berichtete von moderaten bis substantiellen finanziellen Einbußen in Folge der Diagnose beim Kind.

Obwohl es während der letzten Dekade zu sehr positiven Entwicklungen in den Diabetestechnologien und der Diabetestherapie gekommen ist, sind die negativen beruflichen und finanziellen Folgen der Diabetesdiagnose bei einem Kind für dessen Familie gegenüber einer vergleichbaren Studie aus dem Jahr 2003 unverändert geblieben. Hier sind Initiativen zu einer besseren Versorgung von Kindern mit Diabetes in Krippen, Kitas und Schulen dringend erforderlich, um die negativen Folgen für die Lebensperspektive der Mütter zu verbessern.



» Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.); Förderung: diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe e.V.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

AOKTrio- Das Transitionsprogramm für mehr Gesundheitskompetenz von Teenagern

» Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesauschuss

Aus Erfahrung klug: Entwicklung eines Peer-to-Peer-Beratungs- und Stützungskonzeptes der Selbsthilfe als Beitrag zur Stärkung der Gesundheitskompetenz von Familien

» Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Care-Fam-Net Kinder mit seltenen Erkrankungen, deren Geschwister und Eltern- Children affected by rare disease and their families- network.

» Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesauschuss

COPD BeoNet-Register

» Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Deine Zukunft: mission possible

» Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

DELFIN - Das Elternprogramm für Familien von Kindern mit Diabetes

» Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Heinrich-Sauer-Preis (HDZ-NRW) Stiftung Herz- und Diabeteszentrum NRW

Entwicklung einer rtCGM-Wissenstests für Diabetespatienten

» Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Fit für ein besonderes Leben. Geschwistermodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder, Jugendliche und deren Familien

» Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.); Förderung: Robert Bosch Stiftung

Förderung der Lehre Naturheilverfahren

» Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr.); Förderung: Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

» Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

Forschungspraxen Halle-Leipzig-Teilprojekt Aufbau der Netzwerkstruktur, Rekrutierung,Evaluation RaPHael

» Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr.)

Psychisches Wohlbefinden bei Eltern von Kindern mit positiven Testbefund nach populationsweitem Screening von Prä- Typ 1 Diabetes und Familiärer Hypercholesterinämie

» Projektleitung: Müller, Iris (Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes Stiftung e. V.

Stärkung der Selbsthilfe durch Qualifikation. Beratung und wissenschaftliche Begleitung bei der Entwicklung eines Qualifizierungskonzeptes für die Selbsthilfe

» Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.); Förderung: Kindernetzwerk e. V.

Übergangskompass - Transitionshilfe für chronisch kranke Jugendliche im Übergang in das Erwachsenenleben

» Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie e.V

ViDiKi 2.0 Virtuelle Diabetesambulanz 2.0. Es handelt sich um das Folgeprojekt vom Innovationsfondsprojekt ViDiKi.

» Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Versorgungssicherungsfonds des Landes Schleswig-Holstein

Wundinfektionen und Antibiotikaverbrauch in der Chirurgie

» Projektleitung: von Lengerke, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMG, Weiterleitungsvereinbarung mit der Universität Leipzig

Evaluation eines rtCGM Schulungsprogramms zum Typ 1 Diabetes

» Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHHplus

Umfrage zur Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland

» Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Diabetes Gesellschaft e. V.

Originalpublikationen

Becker J, Ravens E, Pape L, Ernst G. Somatic outcomes of young people with chronic diseases participating in transition programs: a systematic review. Journal of Transition Medicine 2020;2(1):20200003

Biester T, Bratina N, Lange K, Biester S, Remus K, Thomas A, Danne T, Kordonouri O. Diabetesberatung zum Hybrid-AID-System bei Typ-1-Diabetes: neue Perspektiven und Therapieempfehlungen. Diabetol Stoffwechs 2020;15(2):147-156

Dehn-Hindenberg A, Saßmann H, Dierks ML, Haack M, Meyer A, Walter U, Lange K. „Die ersten drei Einträge …".Präv Gesundheitsf (2020). https://doi.org/10.1007/s11553-020-00811-y

Ernst G, Klein L, Kowalewski K, Szczepanski R. Ich bin auch noch da - Schulung fur Geschwister von chronisch kranken oder behinderten Kindern. Klin Padiatr 2020; 232(06): 300-306

Frielitz FS, Dördelmann J, Lemke S, Lange K, Hiort O, Katalinic A, von Sengbusch S. Assessing the benefits and challenges of video consultations for the treatment of children with type 1 diabetes - A qualitative study among diabetes professionals. [published online ahead of print, 2020 May 7]. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2020;10.1055/a-1149-8814. doi:10.1055/a-1149-8814

Heinemann L, Deiss D, Siegmund T, Schlüter S, Naudorf M, von Sengbusch S, Lange K, Freckmann G. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Diabetologe 2020;16(5):489-509

Heinemann L, Lange K. "Do It Yourself" (DIY)-Automated Insulin Delivery (AID)-Systems: Current status from a German point of view. J Diabetes Sci Technol. 2020;146:1028-1034. doi:10.1177/1932296819889641.

Kordonouri O, Biester T, Weidemann J, Ott H, Remus K, Grothaus J, Pisarek N, Hartmann R, Adolph K, Lange K, Danne T. Lipoatrophy in children, adolescents and adults with insulin pump treatment: is there a beneficial effect of insulin glulisine?. Pediatr Diabetes. 2020;21:1285-1291. doi: 10.1111/pedi.13094.

Kordonouri O, Lange K, Biester T, Datz N, Kapitzke K, von dem Berge T, Weiskorn J, Danne T. Determinants of glycaemic outcome in the current practice of care for young people up to 21 years old with type 1 diabetes under real-life conditions. Diabet Med. 2020;37:797-804. doi: 10.1111/dme.14130

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes. Diabetol Stoffwechs 2020;15(Suppl.1):S232-S248

Mardiko AA, von Lengerke T. When, how, and how long do adults in Germany self-reportedly wash their hands? Compliance indices based on handwashing frequency, technique, and duration from a cross-sectional representative survey.

Int.J.Hyg.Environ.Health 2020;230:113590

Markwart H, Bomba F, Menrath I, Brenk-Franz K, Ernst G, Thyen U, Hildebrandt A, Schmidt S. Assessing empowerment as multidimensional outcome of a patient education program for adolescents with chronic conditions: A latent difference score model. PLoS One 2020;15(4):e0230659

Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus PM, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R, von Sengbusch S, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetol Stoffwechs 2020;15(Suppl.1):S51-S64

Ravens E, Becker J, Pape L, Ernst G. Psychosocial benefit and adherence of adolescents with chronic diseases participating in transition programs: a systematic review. Journal of Transition Medicine 2020;2(1):20200009-20200009

Safieddine B, Sperlich S, Beller J, Lange K, Epping J, Tetzlaff J, Tetzlaff F, Geyer S. Socioeconomic inequalities in type 2 diabetes in employed individuals, nonworking spouses and pensioners. SSM - Population Health 2020;11:100596

Sassmann H, Dehn-Hindenberg A, Jördening M, Huhn F, Landgraf R, Lange K. Gestörtes Essverhalten und psychosoziale Versorgungssituation junger Menschen mit Typ 1 Diabetes. Psychother. Psychosom.Med.Psychol. 2020;70(11):449-456

Schlüter S, Freckmann G, Heinemann L, Wintergerst P, Lange K. Evaluation of the SPECTRUM training programme for real-time continuous glucose monitoring: a real-world multicentre prospective study in 120 adults with type 1 diabetes. Diabet Med. 2021;38:e14467. doi: 10.1111/dme.14467. Epub 2020 Dec 10.

von Lengerke T, Afshar K, Just I, Lange K. Classroom teaching with simulated patients during COVID-19: the communication skills course in the second year of the model medical curriculum HannibaL. GMS J.Med.Educ. 2020;37(7):Doc81

von Lengerke T, Afshar K, Just I, Lange K. Präsenzlehre mit Simulationspersonen in Zeiten von COVID-19: Das Gesprächsführungspraktikum im 2. Studienjahr des Modellstudiengangs Hannibal. GMS J.Med.Educ. 2020;37(7):Doc81

von Sengbusch S, Doerdelmann J, Lemke S, Lange K, Hiort O, Katalinic A, Frielitz FS. Parental expectations before and after 12-month experience with video consultations combined with regular outpatient care for children with type 1 diabetes: a qualitative study. Diabet Med. 2021;38:e14410. doi: 10.1111/dme.14410. ;

von Sengbusch S, Eisemann N, Mueller-Godeffroy E, Lange K, Doerdelmann J, Erdem A, Menrath I, Bokelmann J, Krasmann M, Kaczmarczyk P, Bertram B, Hiort O, Katalinic A, Frielitz FS. Outcomes of monthly video consultations as an add-on to regular care for children with type 1 diabetes: a 6-month quasi-randomized clinical trial followed by an extension phase. Pediatr.Diabetes 2020;21(8):1502-1515

Wegwarth O, Kendel F, Tomsic I, von Lengerke T, Härter M. Die COVID-19-Pandemie: Risikokommunikation unter Unsicherheit. Akzeptanz und Vertrauen durch transparente Kommunikation im Zuge der COVID-19-Pandemie. Umweltmed Hygiene Arbeitsmed 2020;25(4):141-147

Zhou Y, Buck C, Maier W, von Lengerke T, Walter U, Dreier M. Built Environment and Childhood Weight Status: A Multi-Level Study Using Population-Based Data in the City of Hannover, Germany. Int.J.Environ.Res.Public.Health. 2020;17(8):2694

Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, Lang M, Laub O, Warncke K, Lange K, Assfalg R, Jolink M, Winkler C, Achenbach P, Fr1da Study Group. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany JAMA. 2020;323:339-351. doi: 10.1001/jama.2019.21565.

Übersichtsarbeiten

Hoffman RD, Thielmann A, Buczkowski K, Edirne T, Hoffmann K, Koskela T, Lingner H, Mevsim V, Tekiner S, Zielinski A, Hoffman Cicurel N, Petrazzuoli F, Thulesius H, Gerasimovska Kitanovska B, Weltermann B. Gender differences in self-care for common colds by primary care patients: a European multicenter survey on the prevalence and patterns of practices (the COCO study). Journal of Gender Studies 2020;

Le Floch B, Bastiaens H, Le Reste J, Lingner H, Hoffman R, Assenova R, Koskela T, Klemenc-Ketis Z, Nabbe P, Montier T, Peremans L. Which positive view of general practice do medical students and trainees have? A systematic literature review. Educ.Prim.Care. 2020;31(2):104-111

Le Floch B, Bastiaens H, Le Reste JY, Lingner H, Hoffman R, Czachowski S, Assenova R, Koskela TH, Klemenc-Ketis Z, Nabbe P, Sowinska A, Montier T, Peremans L. Which positive factors give general practitioners job satisfaction and make general practice a rewarding career? A European multicentric qualitative research by the European general practice research network. BMC Fam.Pract. 2019;20(1):96

Tomsic I, Heinze NR, Chaberny IF, Krauth C, Schock B, von Lengerke T. Implementation interventions in preventing surgical site infections in abdominal surgery: a systematic review. BMC Health Serv.Res. 2020;20(1):236

Verdu-Rotellar JM, Vaillant-Roussel H, Abellana R, Jevsek LG, Assenova R, Lazic DK, Torsza P, Glynn LG, Lingner H, Demurtas J, Borgstrom B, Gibot-Boeuf S, Munoz MA. Precipitating factors of heart failure decompensation, short-term morbidity and mortality in patients attended in primary care. Scand.J.Prim.Health Care 2020;38(4):473-480

Buchbeiträge, Monografien

Ernst G. Ambulante Patientenschulungen nach §43 SGB V. In: Ernst Gundula;Szczepanski,Rüdiger[Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm ModuS für chronisch kranke Kinder, Jugendliche sowie deren Familien ; Band 1 (Modulare Patientenschulung). Lengerich: Pabst Science Publishers , 2020. S. 10-12

Ernst G, Szczepanski R. Curriculum Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien"ModuS". In: Ernst Gundula;Szczepanski,Rüdiger[Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm ModuS für chronisch kranke Kinder, Jugendliche sowie deren Familien ; Band 2 (Qualitätsmanagement und Trainerausbildung) Lengerich: Pabst Science Publishers , 2020. S. 19-113

Lange K, Neu A, Kulzer B. Psychosoziale Versorgung von Menschen mit Diabetes - aktuelle Aspekte. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft[Hrsg.]: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021. Mainz: Kirchheim-Verlag , 2020. S. 238-244

Schlüter S, Freckmann G. Diabetestechnologie - Hardware, Software und der Mensch. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft[Hrsg.]: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021. Mainz: Kirchheim-Verlag , 2020. S. 166-172

Gehr B, Holder M, Kulzer B, Thurm U, Siegmund T, Sahm C, Biermann E, Carstensen S, Freckmann G, Heinemann L, Kerth E, Kolassa R, Liebl A, Lohr R, Maier B, Remus K, Schlüter S, Schulz Braun M, Wernsing M. Structured Training and Treatment Program for Continuous Glucose Monitoring (CGM) for Adults with Diabetes.Mainz: Kirchheim Verlag , 2020. 266 Seiten

Herrmann S. Compliance mit Interventionen zur Prävention nosokomialer Infektionen in Therapieberufen : eine systematische Übersicht.Hamburg: Diplomica Verlag , 2020. S. VI, 85 Seiten

Klotmann S. Struktur und Qualität der Diabetesschulung von Kindern und Jugendlichen in Europa.Hamburg: disserta Verlag , 2020. S. 143 Seiten

von Lengerke T, Lange K. Das Simulationspatienten-Programm der Medizinischen Hochschule Hannover (SPP-MHH): Bestandsaufnahme anhand des Positionspapiers zu Mindeststandards beim Einsatz von Simulationspersonen der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung.Hannover: MHH - Medizinische Hochschule Hannover , 2020. 20 S.

Herausgeberschaften

Ernst G, Szczepanski R[Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien"ModuS" : Band 1: Modulare Patientenschulung. : Pabst Science Publishers , 2020. 133 Seiten

Ernst G, Szczepanski R. Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien „ModuS". Band 2: Qualitätsmanagement und Trainerausbildung (5. überarbeitete Auflage). Lengerich, Pabst Science Publishers, 2020

Abstracts

2020 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Illian H (Dr. med.): Entwicklung, Erprobung und Evaluation einer Checkliste zur Unterstützung Jugendlicher mit chronischen Erkrankungen während der Transition.

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie

Leiter: Prof. Dr. Siegfried Geyer

Tel.: 0511-532 5579 • E-Mail: Geyer.Siegfried@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/medsoz

Keywords: Morbiditätsentwicklung, Morbiditätskompression, soziale Ungleichheit und Gesundheit, soziale Einflüsse auf Gesundheit und Krankheit, empirische Forschungsmethoden, Langzeitstudien, Analyse von Routinedaten

Forschungsprofil

Das zentrale Forschungsthema der Medizinischen Soziologie ist die langzeitliche Entwicklung von Morbidität und Mortalität sowie soziale, insbesondere sozialstrukturelle Einflüsse auf die Kompression und Expansion der Morbidität auf Bevölkerungsebene. Der zur Medizinischen Soziologie gehörende Forschungsverbund Familiengesundheit führt Evaluationsstudien zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch.

Im Rahmen der Studien zu sozialen Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten werden Wechselwirkungen zwischen sozialstrukturellen Merkmalen und chronischen Krankheiten untersucht. Grundlage dieser Studien bilden sowohl von der Medizinischen Soziologie selbst erhobene als auch bereits existierende langzeitliche Befragungsdaten.

Ein besonderer Schwerpunkt ist die Nutzung von Routinedaten gesetzlicher Krankenversicherungen für bevölkerungsbezogene Fragestellungen. Die bisher publizierten Studien beziehen sich vorwiegend auf Herzinfarkt, Diabetes Typ 2, maligne Erkrankungen sowie auf subjektive Indikatoren von Gesundheit und Krankheit. Parallel wurde vergleichend die Rolle unterschiedlicher Aspekte der Sozialstruktur betrachtet, die in sozialepidemiologischen Studien verwendet werden, insbesondere die spezifische Bedeutung beruflicher Qualifikation, der materiellen Lage sowie der Schulbildung.

Aus den Studien zu gesundheitlichen Ungleichheiten entstand ab 2013/2014 der Forschungsschwerpunkt Morbiditätskompression. Es geht dabei um die Frage, wie sich im Kontext steigender Lebenserwartung das Morbiditätsspektrum entwickelt. Diese Untersuchungen erfordern eine langzeitliche Perspektive über mehrere Jahrzehnte sowie große Fallzahlen, deshalb werden sie vorwiegend mit Krankenversicherungsdaten durchgeführt. Neben Untersuchungen mit großen Datensätzen wurden und werden Studien mit klinischen Stichproben durchgeführt. In diesem Kontext wurde eine von der Deutschen Rentenversicherung Bund geförderte longitudinale multizentrische Studie zur Rückkehr in den Beruf nach Mammakarzinom abgeschlossen, an der 10 Kliniken und eine onkologische Schwerpunktpraxis beteiligt waren.

In Kooperation mit der Pädiatrischen Kardiologie der Universitätsmedizin Göttingen wurde eine 2003/2004 begonnene Studie zum Langzeitverlauf angeborener Herzfehler fortgeführt, die einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren abdeckt. Im Rahmen dieses Projekts wird untersucht, ob sich inter- und intragenerationale soziale Auf- und Abwärtsmobilität in Schule und Beruf zwischen Patientinnen und Patienten sowie der Allgemeinbevölkerung unterscheiden. Die in der Universitätsmedizin Göttingen angesiedelten kardiologischen Themen stellen auf die langzeitliche Entwicklung der Herzinsuffizienz in den Mittelpunkt.

Im Rahmen des „Forschungsverbundes Familiengesundheit" werden seit 2005 Evaluationsstudien in mutterspezifischen Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Den Schwerpunkt in den ersten Jahren bildeten Evaluationen der Struktur-, Prozess- und insbesondere der Ergebnisqualität der Einrichtungen. In den Jahren 2011 und 2012 wurden erstmals Evaluationen auf der Basis von Inanspruchnahmeparametern durchgeführt. Grundlage waren Daten der AOK Niedersachsen. Die bisher vorliegenden Studien an Müttern wurden 2015 auf Untersuchungen mit Vätern erweitert.

Parallel zur Bearbeitung der beschriebenen inhaltlichen Themen werden im Zusammenhang mit der Nutzung von Routinedaten Forschungsmethoden entwickelt, um diese Art von Daten zu validieren und ihre Reichweite einzuschätzen.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Das typische Familienbild hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert und entwickelt sich noch heute ständig weiter. Auc Wir möchten mit diesem Symposium ein Forum bieten, wissenschaftliche Erkenntnisse zur Familiengesundheit im gesamtgesellschaftli Das Symposium wendet sich an Gesundheits- und Sozialpolitiker und -wissenschaftler, Kostenträger, Klinikträger, Klinikleitungen und Fachkräfte aus 130 Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen, Kurberatungsstellen, niedergelassene Ärzte sowie an Mütter, Väter und

» Projektleitung: Kirsch, Claudia

Morbiditätskompression bei chronischer Krankheit und Sterblichkeit: Wenn es sie gibt - profitieren alle gleich?

» Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Förderung: AOK Niedersachsen

Forschungsverbund Familiengesundheit

» Projektleitung: Otto, Friederike

Geschlecht-Macht-Wissen in der Transplantation

» Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.)

Wie lange können wir arbeiten? Die Entwicklung der Lebensarbeitszeit aus gesundheitlicher Perspektive

» Projektleitung: Tetzlaff, Juliane (Dr.)

Zeit und Erholung für pflegende Angehörige in NRW - Kurberatung für Pflegende Angehörige""

» Projektleitung: Otto, Friederike

Originalpublikationen

Beller J. Personal values and mortality: Power, benevolence and self-direction predict mortality risk. Psychol.Health 2021;36(1):115-127

Beller J, Bauersachs J, Schäfer A, Schwettmann L, Heier M, Peters A, Meisinger C, Geyer S. Diverging Trends in Age at First Myocardial Infarction: Evidence from Two German Population-Based Studies. Sci.Rep. 2020;10(1):9610

Beller J, Epping J. Disability trends in Europe by age-period-cohort analysis: Increasing disability in younger cohorts. Disabil.Health.J. 2021;14(1):100948

Beller J, Regidor E, Lostao L, Miething A, Kröger C, Safieddine B, Tetzlaff F, Sperlich S, Geyer S. Decline of depressive symptoms in Europe: differential trends across the lifespan. Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol. 2020;

Beller J, Wagner A. Loneliness and Health: The Moderating Effect of Cross-Cultural Individualism/Collectivism. J.Aging Health 2020;32(10):1516-1527

Dreyße K, Beller J, Armbrust M, Kröger C. A hierarchical analysis of the latent trait of borderline personality disorder and its possible clinical implications. Psychiatry Res. 2020;288:113023

Epping J, Geyer S, Tetzlaff J. The effects of different lookback periods on the sociodemographic structure of the study population and on the estimation of incidence rates: analyses with German claims data. BMC Med.Res.Methodol. 2020;20(1):229

Kliem S, Beller J, Tibubos AN, Brähler E. Normierung und Evaluation der Messinvarianz der 8-Item-Kurzform der Center of Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D-8). Z.Psychosom.Med.Psychother. 2020;66(3):259-271

Kliem S, Beller J, Tibubos AN, Zenger M, Schmalbach B, Brahler E. A reanalysis of the

center for epidemiological studies depression scale (CES-D) using non-parametric item response theory. Psychiatry Res. 2020;290:113132

Melk A, Schmidt BMW, Geyer S, Epping J. Sex disparities in dialysis initiation, access to waitlist, transplantation and transplant outcome in German patients with renal disease-A population based analysis. PLoS One 2020;15(11):e0241556

Safieddine B, Sperlich S, Beller J, Lange K, Epping J, Tetzlaff J, Tetzlaff F, Geyer S. Socioeconomic inequalities in type 2 diabetes in employed individuals, nonworking spouses and pensioners. SSM - Population Health 2020;11:100596

Schröder S, Beller J, Golpon H, Geyer S. Are there social gradients in the occurrence of lung cancer and in the survival of lung cancer patients? Findings from an observational study using German claims data of Lower Saxony. BMJ Open 2020;10(9):e036506

Sperlich S, Beller J, Epping J, Tetzlaff J, Geyer S. Trends in self-rated health among the elderly population in Germany from 1995 to 2015 - the influence of temporal change in leisure time physical activity. BMC Public Health 2020;20(1):113

Sperlich S, Beller J, Epping J, Safieddine B, Tetzlaff J, Geyer S. Are Disability Rates among People with Diabetes Increasing in Germany? A Decomposition Analysis of Temporal Change between 2004 and 2015. J.Aging Health 2021;33(3-4):205-216

Tetzlaff F, Epping J, Golpon H, Tetzlaff J. Compression, expansion, or maybe both? Growing inequalities in lung cancer in Germany. PLoS One 2020;15(11):e0242433

Tetzlaff F, Epping J, Sperlich S, Tetzlaff J. Widening income inequalities in life expectancy? Analysing time trends based on German health insurance data. J.Epidemiol. Community Health 2020;74(7):592-597

Tetzlaff J, Geyer S, Tetzlaff F, Epping J. Income inequalities in stroke incidence and mortality: Trends in stroke-free and stroke-affected life years based on German health insurance data. PLoS One 2020;15(1):e0227541

van Baal K, Schrader S, Wiese B, Geyer S, Stiel S, Schneider N, Müller-Mundt G, Afshar K. GPs' perspective on End-of-Life Care – an evaluation based on the German version of the General Practice End of Life Care Index. Ger.Med.Sci. 2020;18:Doc10

van Baal K, Schrader S, Schneider N, Wiese B, Stahmeyer JT, Eberhard S, Geyer S, Stiel S, Afshar K. Quality indicators for the evaluation of end-of-life care in Germany - a retrospective cross-sectional analysis of statutory health insurance data. BMC Palliat.Care. 2020;19(1):187

Buchbeiträge, Monografien

Geyer S. Sozialwissenschaftliche Verfahren in den Gesundheitswissenschaften. In: Razum Oliver;Kolip,Petra[Hrsg.]: Handbuch Gesundheitswissenschaften. Weinheim Basel: Beltz Juventa , 2020. S. 326-356

Geyer S, Sperlich S. Zeitliche Trends in Morbidität und Gesundheit bei Männern in Deutschland. In: Jürges Hendrik;Siegrist,Johannes;Stiehler,Matthias[Hrsg.]: Männer und der Übergang in die Rente : Vierter Deutscher Männergesundheitsbericht der Stiftung Männergesundheit. Gießen: Psychosozial-Verlag , 2020. S. 31-43

Geyer S, Eberhard S. Später krank und länger gesund? Die Morbiditätskompression und ihre Alternativen. In: Bern: Hogrefe, 2021. S. 206 Seiten : Diagramme

Institut für Biometrie

Direktor: Prof. Dr. Armin Koch

Tel.: 0511-532 4419 • E-Mail: Koch.Armin@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-biometrie

Keywords: Medizinische Biometrie, Klinische Studien, Beobachtungstudien zum Therapievergleich, klinische Epidemiologie, Meta-Analyse

Forschungsprofil

Das Institut für Biometrie steht den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Hochschule zur Verfügung, die Unterstützung im Bereich der Versuchsplanung und statistisch-biometrischer Methodik in Planung, Durchführung, Auswertung, Interpretation und Publikation ihrer experimentellen wissenschaftlichen Arbeiten benötigen. Durch die biometrische Betreuung von rund 150 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 und in der direkten Kooperation mit den Kliniken und Instituten der Medizinischen Hochschule unterstützt das Institut für Biometrie die Antragstellung und Protokollentwicklung für alle Arten von klinischen und klinisch-epidemiologischen Studien. Das Institut für Biometrie betreut eine Reihe von randomisierten klinischen Studien, die im Rahmen von hochkompetitiven Ausschreibungen von DFG, BMBF und der EU eine Förderung gewinnen konnten, in Planung, Durchführung und Auswertung. Zwischenzeitlich konnten eine Reihe von Studienprojekten erfolgreich abgeschlossen 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. Das Institut für Biometrie war Partner im EU-Projekt ASTERIX und befasst sich seither mit Methoden für klinische Studien bei seltenen Erkrankungen. Seit 2015 rekrutiert die DIGIT-HF-Studie, die als kardiovaskuläre Mega-Studie klären soll, ob Digitoxin, das häufig zur Behandlung von Herzschwäche eingesetzt wird, tatsächlich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität positiv beeinflussen kann.

Diese Studie, vor vielen Jahren ausgedacht und initiiert, hat zu einem Zeitpunkt begonnen, zu dem die Frage der Sinnhaftigkeit einer Digitoxin-Behandlung neu gestellt wurde und in vielen Artikeln die Durchführung genau dieser Studie gefordert wurde. Sie begleitet relevante Änderungen der Behandlung der Herzschwäche und muss sich (wie viele andere Studien auch) den Herausforderungen der Studiendurchführung unter Pandemiebedingungen stellen, die dann selbst wieder Forschungsgegenstand des Instituts für Biometrie sind. Auch die sorgfältige gemeinschaftliche Diskussion von Projekten zu seltenen Erkrankungen und einer großen kardiovaskulären Studie hat zu interessanten methodischen Projekten geführt.

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 der methodischen Arbeit des Instituts.

Darüber hinaus beteiligt sich das Institut an der Lehre und Fortbildung im Rahmen der strukturierten Promotionsstudiengänge der Hochschule, betreut die Statistik-Ausbildung an den Schulen der MHH und führt, wann immer die Personalkapazität des Instituts das zulässt, ein eigenständiges Weiterbildungsprogramm zu fortgeschrittenen Methoden der experimentellen Forschung durch.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

CHANGE-MRI (CTEPH DIAGNOSIS Europe - MRI), eine prospektive, multizentrische, vergleichende Phase-II-diagnostische Untersuchung

» Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Förderung: DZL e. V.

COMET - Prospektive, randomisierte, offene klinische Phase-IIStudie zur Bewertung der Überlegenheit von Anti-SARSCoV-2 Rekonvaleszenten-Plasma gegenüber der Standard-Behandlung (SOC) in der Frühphase der Erkrankung bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 (WHO Grad 3 und 4)

» Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.)

DIGIT-HF, Digitalis zur Verbesserung der Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herz- Herzinsuffizienz bei Patienten mit fortgeschrittener, chronischer, systolischer Herzinsuffizienz (Stadium NYHA III-IV).

» Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.)

Prospektive Studie zu Unfällen und Beinaheunfällen von Pedelecs und Fahrrädern

» Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.)

Randomisierte, doppelt-blinde, Placebo kontrollierte Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des Cannabisextrakts Nabiximols in der Behandlung von Erwachsenen mit chronischen Tic-Störungen

» Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.)

Reduziert die systematische Enterostoma-Stuhlumfüllung nach Enterostoma-Anlagen die Zeit bis zum vollständigen enteralen Kostaufbau nach Enterostoma-Rückverlagerung?

» Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Förderung: DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Wirksamkeit von Antibiotikaschulungen in der niedergelassenen Ärzteschaft (WASA)

» Projektleitung: Großhennig, Anika (Dr.); Förderung: HZI - Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschungs GMBH

Originalpublikationen

Ahlenstiel-Grunow T, Liu X, Schild R, Oh J, Taylan C, Weber LT, Staude H, Verboom M, Schröder C, Sabau R, Grosshennig A, Pape L. Steering Transplant Immunosuppression by Measuring Virus-Specific T Cell Levels: The Randomized, Controlled IVIST Trial. J.Am.Soc.Nephrol. 2021;32(2):502-516

Bunk D, Eisenburger M, Häckl S, Eberhard J, Stiesch M, Grischke J. The effect of adjuvant oral irrigation on self-administered oral care in the management of peri-implant mucositis: A randomized controlled clinical trial. Clin. Oral Implants Res. 2020;31(10):946-958

Clausen JD, Nahen N, Horstmann H, Lasch F, Krutsch W, Krettek C, Weber-Spickschen TS. Improving Maximal Strength in the Initial Postoperative Phase After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery: Randomized Controlled Trial of an App-Based Serious Gaming Approach. JMIR Serious Games 2020;8(1):e14282

Gabriel MM, Kircheis G, Hardtke S, Mark-

wardt D, Buggisch P, Mix H, Grüngreiff K, Welzel TM, Kalsch J, Hartmann H, Gerbes AL, Karpowitz MV, Seeliger B, Wedemeyer H, Weissenborn K, HepNet HE-Register Study Group. Risk of recurrent hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a German registry study. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 2020;

Grosshennig A, Koch A. COVID-19 hits a trial: Arguments against hastily deviating from the plan. Contemp.Clin.Trials 2020;98:106155

Grünwald V, Karch A, Schuler M, Schöffski P, Kopp HG, Bauer S, Kasper B, Lindner LH, Chemnitz JM, Crysandt M, Stein A, Steffen B, Richter S, Egerer G, Ivanyi P, Zimmermann S, Liu X, Kunitz A. Randomized Comparison of Pazopanib and Doxorubicin as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma Age 60 Years or Older: Results of a German Intergroup Study. J.Clin.Oncol. 2020;38(30):3555-3564

Heinemann NC, Tischer-Zimmermann S, Wittke TC, Eigendorf J, Kerling A, Framke T, Melk A, Heuft HG, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. High-intensity interval training in allogeneic adoptive T-cell immunotherapy - a big HIT?. J.Transl.Med. 2020;18(1):148

Holstein K, Liu X, Smith A, Knobl P, Klamroth R, Geisen U, Eichler H, Miesbach W, Tiede A. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood 2020;136(3):279-287

Horstmann H, Medico P, Lasch F, Krutsch W, Weber-Spickschen TS. Simplified Measurement of Maximum Strength After Knee Surgery: Application-Based Knee-Training Device Compared to Isokinetic Testing. Open Access J.Sports Med. 2020;11:43-49

Ius F, Salman J, Knoefel AK, Sommer W, Nakagiri T, Verboom M, Siemeni T, Poyanmehr R, Bobylev D, Kuehn C, Avsar M, Erdfelder C, Hallensleben M, Boethig D, Hecker H, Schwerk N, Mueller C, Welte T, Falk C, Preissler G, Haverich A, Tudorache I, Warnecke G. Increased frequency of CD4(+) CD25(high) CD127(low) T cells early after lung transplant is associated with improved graft survival - a retrospective study. Transpl.Int. 2020;33(5):503-516

Jakubovski E, Pisarenko A, Fremer C, Haas M, May M, Schumacher C, Schindler C, Häckl S, Aguirre Davila L, Koch A, Brunnauer A, Cimpianu CL, Lutz B, Bindila L, Müller-Vahl K. The CANNA-TICS Study Protocol: A Randomized Multi-Center Double-Blind Placebo Controlled Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Nabiximols in the Treatment of Adults With Chronic Tic Disorders. Front.Psychiatry. 2020;11:575826

Konrad S, Framke T, Kludt E, Büchner A, Lenarz T, Paasche G. Do Impedance Changes Correlate With a Delayed Hearing Loss After Hybrid L24 Implantation?. Ear Hear. 2020;42(1):163-172

Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenzev A, Alsady TM, Hoeper MM, Gall H, Roller F, Harth S, Steiner D, Krombach G, Ghofrani HA, Rengier F, Heussel CP, Grünig E, Beitzke D, Hacker M, Lang IM, Behr J, Bartenstein P, Dinkel J, Schmidt KH, Kreitner KF, Frauenfelder T, Ulrich S, Hamer OW, Pfeifer M, Johns CS, Kiely DG, Swift AJ, Wild J, Vogel-Claussen J. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a Screening Test for Patients With Suspected CTEPH: CHANGE-MRI Study Design and Rationale. Front.Cardiovasc.Med. 2020;7:51

Pellicer A, Fernandez R, Jullien V, Gleeson C, Bravo MC, Ortego PL, Sanchez L, Ybarra M, Rojas-Anaya H, Cabanas F, Koch A, Smith A, Rabe H, Neocirculation Consortium. Pharmacokinetic study (phase I-II) of a new dobutamine formulation in preterm infants immediately after birth. Pediatr.Res. 2021;89(4):981-986

Scheper V, Schmidtheisler M, Lasch F, von der Leyen H, Koch A, Schwieger J, Büchner A, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Randomized placebo-controlled clinical trial investigating the effect of antioxidants and a vasodilator on overall safety and residual hearing preservation in cochlear implant patients. Trials 2020;21(1):643

Solbach P, Chhatwal P, Woltemate S, Tacconelli E, Buhl M, Autenrieth IB, Vehreschild MJGT, Jazmati N, Gerhard M, Stein-Thoeringer CK, Rupp J, Ulm K, Ott A, Lasch F, Koch A, Manns MP, Suerbaum S, Bachmann O. Microbiota-associated risk factors for C. difficile acquisition in hospitalized patients: A prospective, multicentric study. Clin.Infect.Dis. 2020;

Tenhunen O, Lasch F, Schiel A, Turpeinen M. Single-Arm Clinical Trials as Pivotal Evidence for Cancer Drug Approval: A Retrospective Cohort Study of Centralized European Marketing Authorizations Between 2010 and 2019. Clin.Pharmacol.Ther. 2020;108(3):653-660

Buchbeiträge, Monografien

Großhennig A, Framke T. Biostatistik trifft auf OMICS (Kapitel 6). In: Herrmann Carolin;Berger, Ursula;Weiß,Christel;Burkholder,Iris;Rauch,Geraldine;Kruppa,Jochen[Hrsg.]: Zeig mir Health Data Science! Ideen und Material für guten Biometrie-Unterricht mit datenwissenschaftlichem Fokus. Berlin, Heidelberg: Springer , 2021. S. 65-81

Bachelor

Saydal H (B.Sc.): Optimierung und Validierung eines SAS® Makros für die standardisierte Auswertung klinischer Studiendaten.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Framke, Theodor (Dr.): Ethikkommission MHH, Deutschland, Mitglied

Großhennig, Anika (Dr.): Arbeitsgruppe Therapeutische Forschung der GMDS (Deutsche Gesellschaft für Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.), Deutschland, Leitung

Koch, Armin (Prof. Dr.): Drafting Group for ICH-E20, Europäische Union, Mitglied; Ethikkommission MHH, Deutschland, Mitglied; Scientific Advice Working Party (SAWP) at the EMA, Europäische Union, Mitglied

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

Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael Marschollek

Tel.: 0511-532 5295 • E-Mail: Marschollek.Michael@mh-hannover.de • www.plri.de

Keywords: Medizinische Informationssysteme, Künstliche Intelligenz, mobile Systeme, Sensorik, eLearning, Health Literacy, Maschinelles Lernen

Forschungsprofil

Das Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik (PLRI) der TU Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover bearbeitet am Standort MHH folgende Forschungsschwerpunkte:

- Informationssysteme und -management
- Assistierende Gesundheitstechnologien
- eLearning
- Klinische Datenwissenschaft

Im Bereich Informationssysteme und –management bearbeitet das PLRI Forschungsfragen zu institutionsübergreifenden Informationssystemen und deren Architekturen. Ein Schwerpunkt dabei ist die semantische Interoperabilität zum reibungslosen Austausch und zur maschinellen Verwertung von Daten innerhalb eines Informationssystems oder darüber hinaus, z.B. im nationalen HiGHmed Konsortium, in dem die MHH Gründungs- und Kernpartner ist. Die Architektur folgt dabei dem Ansatz einer herstellerneutralen Plattform („vendor-neutral archive"), in deren Kern eine standardisierte, offene und semantisch einheitlich repräsentierte elektronische Patientenakte mit klar definierten Schnittstellen steht. Ein zweiter Schwerpunkt in diesem Bereich ist die klinische Entscheidungsunterstützung in datenintensiven klinischen Umgebungen, z.B. auf einer pädiatrischen Intensivstation.

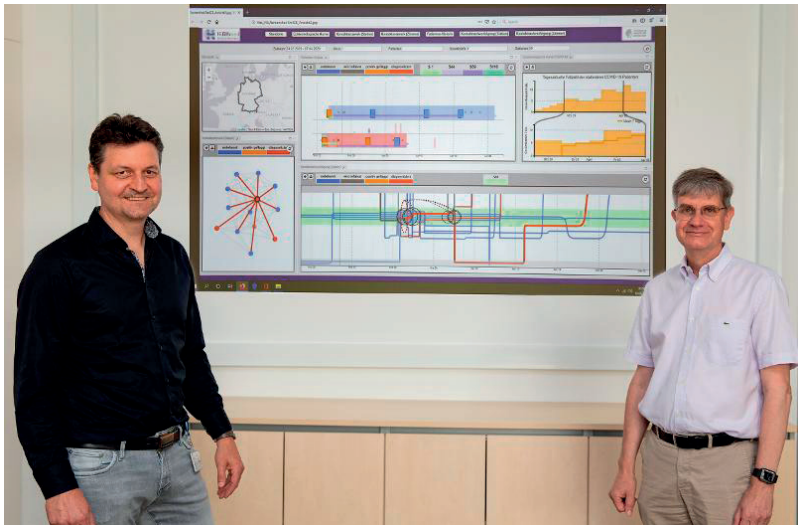


Abb. 1: Prof. Marschollek und Prof. Schlüter präsentieren den Prototyp des SmICS

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 von Sensorsystemen und Informations- und Kommunikationstechnologien. 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 Systeme und Sensoren sind hier von besonderer Relevanz. Die Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes solcher mobilen Technologien für die Gesundheitsversorgung sowie deren Effekte werden am PLRI erforscht.

Im Schwerpunkt Klinische Datenwissenschaft beschäftigt sich das PLRI mit Methoden zur Analyse hochkomplexer, heterogener medizinischer Datensätze, z.B. aus klinischen Studien oder Systemen der klinischen Routineversorgung. Hierfür werden Verfahren aus dem Bereich des Data Mining, der Künstlichen Intelligenz und der Mustererkennung eingesetzt. Die zunehmende Digitalisierung in der klinischen Versorgung sowie der Aufbau spezialisierter Forschungsdatenbanken bieten die Möglichkeit, neue Zusammenhänge über die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen zu erforschen.

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 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

HiGHmed: Medizininformatik-Konsortium, Medizinische Hochschule Hannover

Durch die voranschreitende Digitalisierung in der Medizin sind umfangreiche Bestände medizinischer Daten aus der Routineversorgung digital verfügbar. Auch die biomedizinische Forschung produziert große Mengen digitaler Daten. Die effektive, institutionsübergreifende Zusammenführung und gemeinsame Nutzung und Analyse dieser Daten hat das Potential, Zusammenhänge und Krankheitsverläufe besser zu verstehen und dadurch Diagnosen und Therapien entscheidend zu verbessern. Jedoch wird dieses Potential noch immer unzureichend genutzt. Es existieren nur selten Infrastrukturen, die die Integration und den effektiven Austausch von semantisch annotierten und strukturierten Daten aus medizinischer Versorgung und Forschung ermöglichen. Schon innerhalb eines Universitätsklinikums werden identische klinische Konzepte mit verschiedenen, aber nicht notwendigerweise kompatiblen Anwendungssystemen und mit unterschiedlichen Definitionen dieser Konzepte verarbeitet. Heterogenität bei Datendefinitionen, Semantik und Standards sind Problemstellungen, die im HiGHmed-Projekt adressiert werden.

HiGHmed ist ein Förderprojekt des BMBF, in dessen Rahmen an der MHH ein medizinisches Datenintegrationszentrum (MeDIC) entsteht. Das HiGHmed-Konsortium ist ein Zusammenschluss der MHH, der Universitätsklinika Heidelberg, Göttingen, Berlin, Köln, Würzburg, Münster, Schleswig-Holstein und des DKFZ, sowie einer Vielzahl weiterer Partner aus Wissenschaft und Wirtschaft. In der MHH kooperiert das PLRI eng mit dem ZIMt und verschiedenen Kliniken und Instituten der MHH.

Das primäre Ziel des MeDICs ist die Integration von Datenbeständen innerhalb der MHH. Dabei spielen die standortübergreifende Vereinheitlichung der klinischen Modelle und deren Wiederverwendbarkeit, sowie die konsequente Nutzung von internationalen Standards und Terminologien eine wesentliche Rolle. Das übergeordnete Ziel ist es, eine IT-Infrastruktur zwischen allen deutschen Universitätsklinika zu schaffen, um einen standortübergreifenden Austausch von Daten zu ermöglichen. Zu den weiteren adressierten Fragestellungen zählen die methodische Entwicklung von neuen Analyseverfahren sowie

Regelungen für den Austausch und die Nutzung von Daten. In HiGHmed wird die Integration als institutionsübergreifender Prozess erforscht, wobei die medizinischen Daten dezentral, d.h. im MeDIC des datenerhebenden Klinikums, gespeichert werden.

Zum Nachweis des Nutzens werden die entwickelten IT-Lösungen anhand von drei exemplarischen Use Cases im Bereich der Infektiologie, Kardiologie und Onkologie erprobt.

Im Use Case Infection Control entsteht das Smart Infection Control System (SmICS). In das System werden einer Vielzahl relevanter Datenquellen integriert (z.B. mikrobiologische Befunde, Labordaten und Bewegungsdaten), um neue Erkenntnisse in Bezug auf die Entstehung und Verbreitung von nosokomialen Infektionen zu gewinnen. Ziel ist es, Infektionscluster zeitnah zu erkennen und adäquate Präventionsstrategien zu entwickeln.

Im Use Case Kardiologie wird eine longitudinale Kohorte mit Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aufgebaut. Daten aus der Routineversorgung werden nach Entlassung mit Aktivitätsdaten und Patient Reported Outcome (Fragebögen) angereichert. Anhand der Daten sollen Fragen der Rehospitalisierung und des Krankheitsverlaufs untersucht werden.

Im Use Case Onkologie wird ein Datenbestand aufgebaut, der ein „Virtual Oncology Center" repräsentiert. Hierzu werden folgende Datenquellen integriert: pathologische, humangenetische und radiologische Befunde, Daten aus Nuklearmedizin und Strahlentherapie, sowie Sequenzierungsdaten. Auf Basis dieser Daten kann ein standortübergreifendes, molekulares Tumorboard durchgeführt und Daten zwischen den Partnern getauscht werden.

» Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Aufbau der Forschungsgruppe "Klinische Informatik"

» Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Peter L. Reichertz Institut für med. Informatik, TU Braunschweig

Bundesweite Forschungsnetz "Angewandte Surveillance und Testung"

» Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Chest

» Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Prof. Dr.); Förderung: Engineering ingeria informatica S.p.A.

Digitalisierung sicher gestalten

» Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Ein Lernendes und Interoperables, Smartes Expertensystem für die pädiatrische Intensivmedizin

» Projektleitung: Wulff, Antje; Förderung: Bundesverwaltungsamt DE-50728 Köln

IMAP - Internationales Medizinerausbildungsprogramm

» Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V. (DAAD

NEPHRO-DIGITAL: Das nephrologische eHealth-System der Region Hannover zur Digitalisierung der Versorgung. Etablierung von Entscheidungsunterstützungssystemen und Analyse der Versorgungsrealität.

» Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Aufbau einer nationalen Forschungsdateninfrastruktur der Universitätsmedizin zu COVID-19

» Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DLR Projektträger für das BMBF

Paving the Way towards Personalized Prevention and Care of Severe Norovirus Gastroenteritis (ZN3434). Kurztitel: "PRESENt"

» Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

SmartTacking-IT-gestützte objektivierte Befunderhebung zur mobilen Erfassung der Beeinflussung durch Alkohol und Drogen im Straßenverkehr

» Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Prof. Dr.); Förderung: B.A.D.S. Bund gegen Alkohol und Drogen im Straßenverkehr

Understanding Cochlear Implant Outcome Variability using Big Data and Machine Learning Approaches

» Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Zukunftslabor Gesundheit

» Projektleitung: Wolf, Klaus-Hendrik (Dr.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Originalpublikationen

Baier C, Albrecht UV, Ebadi E, Vonberg RP, Schilke R. Knowledge about hand hygiene in the Generation Z: A questionnaire-based survey among dental students, trainee nurses and medical technical assistants in training. Am.J.Infect.Control 2020;48(6):708-712

Clausen T, Jura T, Jähne-Raden N, Wolf MC, Wolf L, Kulau U. A Precise, Parallel and Scalable Measurement System for Ballistocardiographic Research. Smart Health 2021;19:100169

Diekmann R, Hellmers S, Elgert L, Fudickar S, Heinks A, Lau S, Bauer JM, Zieschang T, Hein A. Minimizing comprehensive geriatric assessment to identify deterioration of physical performance in a healthy community-dwelling older cohort: longitudinal data of the AEQUIPA Versa study. Aging Clin.Exp.Res. 2021;33(3):563-572

Dittrich F, Albrecht UV, von Jan U, Malinka C, Ansorg J, Jung J, AG Digitalisierung, Back DA. Das Digitale-Versorgung-Gesetz - eine Zäsur der deutschen Digitalisierungsstrategie?. Z.Orthop.Unfall 2020;

Franz M, Gary A, Jung D, Wolff J. Störungsbezogene Fallgruppen für eine bedarfsgerechte Krankenhausversorgung. Nervenarzt 2020;91(9):814-821

Hefner G, Hahn M, Toto S, Hiemke C, Roll SC, Wolff J, Klimke A. Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients. Eur.J.Clin.Pharmacol. 2020;

Hefner G, Wolff J, Hahn M, Hiemke C, Toto S, Roll SC, Messer T, Klimke A. Prevalence and sort of pharmacokinetic drug-drug interactions in hospitalized psychiatric patients. J.Neural Transm.(Vienna) 2020;127(8):1185-1198

Hellmers S, Peng L, Lau S, Diekmann R, Elgert L, Bauer J, Hein A, Elgert L, Fudickar S. Activity Scores of Older Adults based on Inertial Measurement Unit Data in Everyday Life. SCITEPRESS - Science and Technology Publications, Lda. 2020;579-580

Jähne-Raden N, Gütschleg H, Marschollek M. Trodden Lanes or New Paths: Ballisto- and Seismocardiography Till Now. Stud. Health Technol.Inform. 2020;270:479-483

Jähne-Raden N, Wolf MC, Sigg S, Kulau U. Development of a Presentation Interface for Seismo- and Ballistocardiographic Data. Stud. Health Technol.Inform. 2020;272:103-106

Kaier K, Heister T, Wolff J, Wolkewitz M. Mechanical ventilation and the daily cost of ICU care. BMC Health Serv.Res. 2020;20(1):267

Koop CFA, Marschollek M, Schmiedl A, Proskynitopoulos PJ, Behrends M. Does an Audiovisual Dissection Manual Improve Medical Students' Learning in the Gross Anatomy Dissection Course?. Anat Sci Educ 2020;

Saalfeld B, Elgert L, Steiner B, Wolf KH. Transfer Physical Therapists Knowledge: A Pre-Test to Minimize the Complexity of Physical Therapists' Quality Assessment of Shoulder Exercise Performance. Stud.Health Technol.Inform. 2020;272:391-394

Sebastião M, Hechtel N, Krückeberg J. „In den Müll?!" – Ursachenforschung zur Nicht-Nutzung technischer Innovationen in der stationären Pflege. Gesundheitswesen 2020;

Steiner B, Elgert L, Haux R, Wolf KH. AGT-Reha-WK study: protocol for a non-inferiority trial comparing the efficacy and costs of home-based telerehabilitation for shoulder diseases with medical exercise therapy. BMJ Open 2020;10(10):e036881

Steiner B, Elgert L, Saalfeld B, Schwartze J, Borrmann HP, Kobelt-Pönicke A, Figlewicz A, Kasprowski D, Thiel M, Kreikebohm R, Haux R, Wolf KH. Health-Enabling Technologies for Telerehabilitation of the Shoulder: A Feasibility and User Acceptance Study. Methods Inf.Med. 2020;59(S 02):e90-e99

Steiner B, Elgert L, Saalfeld B, Wolf KH. Gamification in Rehabilitation of Patients With Musculoskeletal Diseases of the Shoulder: Scoping Review. JMIR Serious Games 2020;8(3):e19914

von der Warth R, Hehn P, Wolff J, Kaier K. Hospital costs associated with post-traumatic stress disorder in somatic patients: a retrospective study. Health.Econ.Rev. 2020;10(1):23

von Jan U, Jungnickel T, Engeli S, Albrecht UV. Potenzielle Stigmatisierung von Menschen mit Übergewicht durch Gesundheits-Apps aus dem Formenkreis ‚Adipositas'. Adipositas 2020;14(1):20-28

Witte ML, Behrends M, Benning NH, Hoffmann I, HiGHmeducation Consortium, Bott OJ. The HiGHmed Didactical Framework for Online Learning Modules on Medical Informatics: First Experiences. Stud. Health Technol.Inform. 2020;272:163-166

Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. Infection 2021;49(1):15-28

Wolff J, Gary A, Jung D, Normann C, Kaier K, Binder H, Domschke K, Klimke A, Franz M. Predicting patient outcomes in psychiatric hospitals with routine data: a machine learning approach. BMC Med.Inform.Decis.Mak. 2020;20(1):21

Wulff A, Mast M, Hassler M, Montag S, Marschollek M, Jack T. Designing an open-EHR-Based Pipeline for Extracting and Standardizing Unstructured Clinical Data Using Natural Language Processing. Methods Inf.Med. 2020;59(S 02):e64-e78

Buchbeiträge, Monografien

Albrecht UV. Clinical trial app regulations. In: Schueler Peter[Hrsg.]: Innovation in Clinical Trial Methodologies Lessons Learned During the Corona Pandemic. San Diego: Elsevier Science&Technology , 2020. S. 109-111

Albrecht UV. Gesundheitsdaten - zwischen professionellem Austausch und Piraterie. In: Akademie der;Wissenschaften,zu;Göttingen[Hrsg.]: Digitalisierung. Privatheit und öffentlicher Raum. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen , 2020. S. 25-40

Albrecht UV, von Jan U. 15 Gesundheits-Apps – mobil, komfortabel, frei und ethisch doch verbindlich. In: Manzeschke Arne;Nierderlag,Wolfgang[Hrsg.]: Ethische Perspektiven auf Biomedizinische Technologie. Berlin, Boston: De Gruyter , 2020. S. 143-158

Hsueh PYS, Hu X, Cheung YK, Wolff D, Marschollek M, Rogers J. Smart Learning Using Big and Small Data for Mobile and IOT e-Health. In: Firouzi Farshad;Chakrabarty,Krishnendu;Nassif,Sani[Hrsg.]: Intelligent Internet of Things: From Device to Fog and Cloud. Cham: Springer International Publishing , 2020. S. 607-636

Steffens S, Paulmann V, Foadi N, Koop C, Mikuteit M, Behrends M. Das Projekt DigiWiss-Med - Kompetenzen zu Digitalisierung und Wissenschaftlichkeit in der Medizin. In: Miemietz

Bärbel[Hrsg.]: Digitalisierung, Medizin, Geschlecht : interdisziplinäre Zugänge. Opladen, Berlin, Toronto: Verlag Barbara Budrich , 2020. S. 161-168

Abstracts

2020 wurden 2 Abstracts publiziert.

Promotionen

Koop C (Dr. med.): What advantages does an audiovisual dissection manual compared to a printed manual provide for medical students in the University gross anatomy dissection course?.

Lammel-Polchau C (Dr. med.): Kontinuierliche automatische Intra-Breath-Analyse von Spiroergometriedaten.

Bachelor

Cuvalo I (B.Sc.): Analyse des Nutzungsverhaltens von pflegenden Angehörigen bei der Benutzung der MoCaB App (AT).

Effner B (B.Sc.): Entwicklung eines Werkzeuges zur Definition physiotherapeutischer Übungen mit Methoden der virtuellen Realität.

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. Ulrich Kalinke (komm.)
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, Hepatitis B Virus, Herpesviren, Pseudomonas aeruginosa, vorklinische Modelle, innovative gentechnisch veränderte Mausmodelle, dendritische Zellen, regulatorische T-Zellen, Big Data, Datenwissenschaften, Staphylokokken, Epidemiologie

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). TWINCORE verfolgt das Ziel, 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 sollen einerseits neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung leichter ihren Weg zu Patient:innen finden und umgekehrt, offene Fragen aus der klinischen Praxis zur Kenntnis der Forscher:innen gelangen und im Rahmen von Forschungsprojekten untersucht werden. Am TWINCORE werden viele Projekte in enger Zusammenarbeit mit klinisch tätigen Ärzt:innen der MHH durchgeführt. Solche Formate erlauben es insbesondere jungen Ärzt:innen während ihrer Facharztausbildung ihre Forschung in einem forschungsorientierten Umfeld durchzuführen. Ein weiterer Aspekt ist die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Beantragung und Durchführung von klinischen Prüfungen. 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.

Unter Berücksichtigung der Forschungsprogramme der Partner HZI und MHH wurde das Forschungsprogramm des TWINCORE so gestaltet, dass es sich auf klinische und

präklinische Elemente der translationalen Forschung konzentriert. Die Forschungsschwerpunkte wurden dabei so ausgewählt, dass sich in der Forschungsprogrammatik des TWINCORE wichtige Aktivitäten der Partner HZI und MHH direkt widerspiegeln. Im Fokus des TWINCORE stehen gastrointestinale Infektionen und Hepatitiden, Infektionen der Atemwege, und Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Ein wichtiger Schwerpunkt stellt die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen dar. Neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet können zur Entwicklung neuer Ansätze zur Inhibition von Erregern und zur Entwicklung neuer Impfstrategien führen. Weiterhin werden neue vorklinische Modelle erarbeitet. Zu den Erregern, die mit hoher Priorität analysiert werden, gehören chronische Virusinfektionen einschließlich Herpesviren und Hepatitisviren und chronische bakterielle Infektionen wie Pseudomonas aeruginosa. Aufgrund der klinischen Relevanz werden auch Staphylococcus aureus-Infektionen untersucht. Zusätzlich wird an klinisch relevanten Infektionen wie Atemwegsinfektionen von Neugeborenen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus oder mit Mykobakterien geforscht. Aufgrund der Pandemie wurde zusätzlich mit der Erforschung von SARS-CoV-2 Infektionen begonnen.

Inzwischen sind am TWINCORE insgesamt 10 Forschungsgruppen tätig, darunter vier Institute, drei TWINCORE-Forschungsgruppen, zwei Nachwuchsforschungsgruppen und eine Gastforschungsgruppe. Zudem sind drei Forschungsgruppen des Centre for Individualised Infection Medicine (CiiM) am TWINCORE untergebracht. Im Folgenden sind die Berichte der vier am TWINCORE arbeitenden W3 Professoren aufgeführt. Der Bericht der am TWINCORE arbeitenden Gastforschungsgruppe Ott ist in den Bericht der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie integriert.

Institut für Experimentelle Infektionsforschung

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511-532 7100 • E-Mail: Kalinke.Ulrich@mh-hannover.de • www.twincore.de

Keywords: Typ-I-Interferon, anti-virale Immunantwort, innovative Mausmodelle, primäre humane Immunzellen, Biomarker, therapeutische monoklonale Antikörper, infektionsassoziierte Gewebeentzündung

Forschungsprofil

Nach einer Virusinfektion wird in der Regel innerhalb von Stunden die angeborene Immunität induziert, die zunächst das Überleben des Wirts sichert. Erst nach mehreren Tagen ist das adaptive Immunsystem so weit aktiviert, dass es Pathogene eliminieren, oder deren Vermehrung kontrollieren kann. Der Krankheitsverlauf nach Infektion mit dem jeweiligen Krankheitserreger hängt von verschiedenen Faktoren ab. So kann die Schwere der jeweiligen Infektionserkrankung in einzelnen Individuen stark variieren. Wir untersuchen die Pathogenese viraler Infektionserkrankung, um innovative Diagnose- und Behandlungsansätze sowie Strategien zur Prävention von Infektionserkrankungen zu entwickeln.

Virale Pathogenese

Bei viralen Infektionen spielen frühe Typ-I-Interferon (IFN)-Antworten eine kritische Rolle. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit besteht darin herauszufinden, wie unterschiedliche Viren IFN-Antworten induzieren und wie sie diese unterwandern. Die lokalen Verhältnisse von IFN-Antworten beeinflussen den Krankheitsverlauf entscheidend. Wir untersuchen derzeit molekulare Mechanismen, die die Ausbreitung von viralen Erregern im ZNS hemmen, was zur Entwicklung oder Verbesserung therapeutischer Ansätze beiträgt.
Weiterhin analysieren wir in Mausmodellen und primären Kulturen humaner Immunzellen Signalwege im Rahmen von Herpesvirusinfektionen, um ein besseres Verständnis zu erlangen, wie das Immunsystem diese erkennt und kontrolliert.

Biomarker für Infektionskrankheiten

Wir arbeiten an der Identifizierung von präziseren diagnostischen und prognostischen Wirts-Biomarkern sowohl für Infektionserkrankungen als auch für die Verbesserung der Impfantwort. Klinische Ziele sind die Optimierung und Auswahl der effektivsten, individualisierten Behandlung frühestmöglich nach Erkrankung, um dadurch Antibiotika rationeller einzusetzen und Behandlungserfolge zu erhöhen.

Zusätzlich arbeiten wir an der Identifizierung von Personen, deren Immunsystem schlecht auf Impfungen anspricht, sowie von individuellen Risikofaktoren für eine unzureichende Impfantwort für die Ausarbeitung besonderer Impfstrategien. Unsere Projekte sind in das Konzept des CiiM integriert, zudem arbeiten wir eng mit Kliniker:innen der MHH zusammen, sowie mit der CRC Hannover Core Facility und Biobank. Hierdurch erhalten wir Zugang zu biologischen Proben von Kranken und passenden Kontrollproben von Gesunden sowie Erkrankten mit ähnlichen Symptomen, aber anderer Krankheitsursache. Der Ansatz zur Entdeckung von neuen Biomarkern basiert hauptsächlich auf dem Einsatz von „Hypothese-freien" Screeningmethoden von Bioproben von Patient:innen. Außerdem untersuchen wir vielversprechende Biomarker in experimentellen Ansätzen auf ihre Rolle in der Krankheitsentstehung, da sie oder die entsprechenden Stoffwechselwege Ziele für ergänzende Therapien darstellen können.

Innovative Strategien zur Prävention und Behandlung von Infektionserkrankungen

Wir entwickeln innovative Testsysteme basierend auf primären humanen Immunzellen sowie Mausmodellen, welche für die präklinische Entwicklung von neuen Wirkstoffen sowie monoklonalen Antikörpern (mAb) eingesetzt werden. Anhand von Immunoprofiling zur Vorhersage der individuellen Impfantworten analysieren wir das HBV-Impfversagen auf molekularer Ebene. In Kooperation mit dem Institut für Experimentelle Hämatologie der MHH wird die Identifikation und Expression spezifischer SARS-CoV-2-neutralisierender mAb verfolgt. Einen weiteren Fokus stellen innovative Formulierungen dar.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle (RESIST)

Die Impfung gegen das Hepatitis B Virus (HBV) ist hochwirksam und wird weltweit angewendet. Bei etwa 5 % der HBV-Vakzinierten besteht jedoch trotz Impfung kein Schutz vor einer HBV-Infektion, da keine protektiven Antikörper gebildet werden. Dieses Impfversagen ist anders als z. B. bei der Influenza-Impfung altersunabhängig. Auch wurden in den meisten betroffenen Personen gegen andere Impfungen normale Immunantworten entwickelt. Aufgrund dessen ist nicht von einem generellen Immundefekt auszugehen. Um Impfantworten näher zu charakterisieren, analysieren wir auch von Gedächtnis B-Zellen exprimierte Antikörper. Hierfür haben wir im Zuge der Corona-Pandemie ein Verfahren zur Markierung von SARS-CoV-2-spezifschen Gedächtnis B-Zellen entwickelt. Nach Isolation einzelner Antigen-spezifischer Gedächtnis B-Zellen sequenzierten wir die variablen Regionen der scheren und leichten Kette ihrer Immunoglobuline. In Zusammenarbeit mit dem Forschungsteam von Herrn Prof. Schambach werden diese variablen Regionen als rekombinante monoklonale Antikörper exprimiert. Nach detaillierter Charakterisierung der biologischen Eigenschaften solcher monoklonalen Antikörper konnten wir Kandidaten identifizieren, die ein breites Spektrum an SARS-CoV-2 Varianten sehr effektiv neutralisieren. Dieses Verfahren zur Herstellung monoklonaler Antikörper kann universell für die unterschiedlichsten Pathogene angewendet werden und wird auch im Rahmen der HBV-Studie eingesetzt werden.

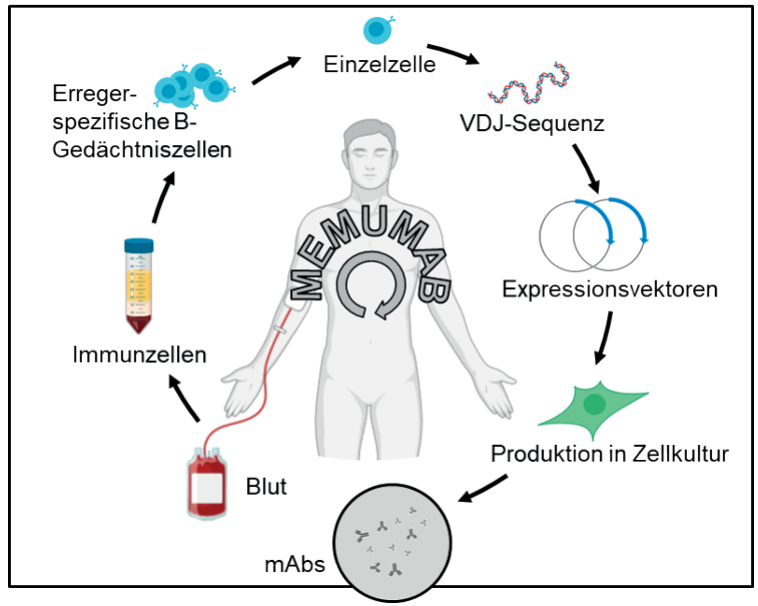


Abb. 1: Prinzip der MEMUMAB-Pipeline zur Entwicklung Pathogen-neutralisierender monoklonaler Antikörper. Aus dem Blut rekonvaleszenter COVID-19 Patienten werden Antigen-spezifische Gedächtnis B-Zellen isoliert, deren variablen Regionen ihrer jeweiligen Antikörper sequenziert (Team Kalinke) und auf der Basis dieser Informationen werden rekombinante monoklonale Antikörper exprimiert (Team Schambach).

Basierend auf der MEMUMAB-Pipeline entwickeln wir derzeit eine Technik, um HBV-Oberflächenantigen (HBsAG)-spezifische B Zellen zu markieren und zu isolieren. Transkriptionsanalysen der HBsAG-spezifischen Zellen werden wichtige Hinweise bezüglich der

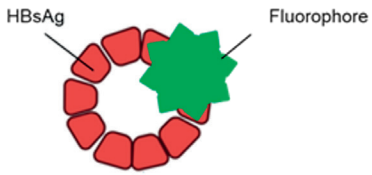


Abb. 2: Markierung von Gedächtnis B-Zellen, die das HBV-Oberflächenantigen spezifisch binden

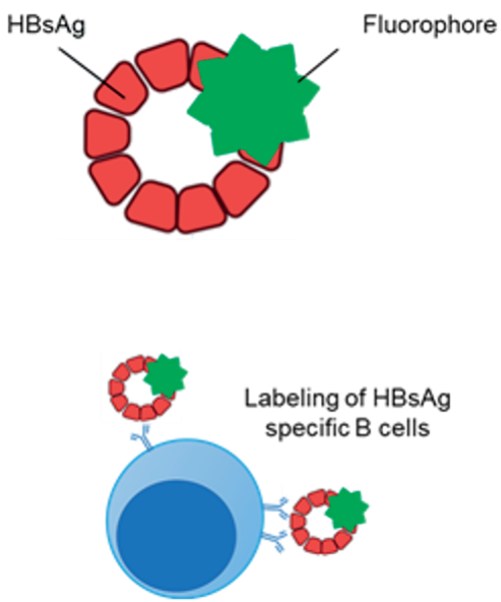


Abb. 3:

Funktion der Antikörper im Rahmen eines Impfversagens oder während einer chronischen HBV-Infektion liefern. Ebenfalls können anhand der MEMUMAB-Pipeline funktionelle, HBV-neutralisierende monoklonale Antikörper entwickelt werden, welche präventive sowie therapeutische Interventionen unterstützen könnten.

» Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Einfluss viraler Infektionen auf die Entstehung und Progredienz von Parkinson-Syndromen

» Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.)

COVID-Protect - Wirksamkeit von Nrf2 Aktivatoren für die Verhinderung von Zellschädigung bei COVID-19

» Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gerold, Gisa (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Biomarker im Liquor cerebrospinalis für ZNS Infektionen

» Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klawonn, Frank (Prof. Dr.), Helmholz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland

SFB 900: Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle.

» Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Cicin-Sain, Luka (Prof. Dr.), Helmholz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Borst K, Flindt S, Blank P, Larsen PK, Chhatbar C, Skerra J, Spanier J, Hirche C, König M, Alanentalo T, Hafner M, Waibler Z, Pfeffer K, Sexl V, Sutter G, Müller W, Graalmann T, Kalinke U. Selective reconstitution of IFNgamma gene function in Ncr1+ NK cells is sufficient to control systemic vaccinia virus infection. PLoS Pathog. 2020;16(2):e1008279

de Araujo LS, Pessler K, Sühs KW, Novoselova N, Klawonn F, Kuhn M, Kaever V, Müller-Vahl K, Trebst C, Skripuletz T, Stangel M, Pessler F. Phosphatidylcholine PC ae C44:6 in cerebrospinal fluid is a sensitive biomarker for bacterial meningitis. J.Transl.Med. 2020;18(1):9

Elsner C, Ponnurangam A, Kazmierski J, Zillinger T, Jansen J, Todt D, Döhner K, Xu S, Ducroux A, Kriedemann N, Malassa A, Larsen PK, Hartmann G, Barchet W, Steinmann E, Kalinke U, Sodeik B, Goffinet C. Absence of cGAS-mediated type I IFN responses in HIV-1-infected T cells. Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(32):19475-19486

Forster D, Schwarz JH, Brosinski K, Kalinke U, Sutter G, Volz A. Obstetric Ultrasonography to Detect Fetal Abnormalities in a Mouse Model for Zika Virus Infection. Viruses 2020;12(1):

Freuer D, Linseisen J, Waterboer T, Pessler F, Guzman CA, Wawro N, Peters A, Meisinger C. Seropositivity of selected chronic infections and different measures of obesity. PLoS One 2020;15(4):e0231974

Gamrekelashvili J, Kapanadze T, Sablotny S, Ratiu C, Dastagir K, Lochner M, Karbach S, Wenzel P, Sitnow A, Fleig S, Sparwasser T, Kalinke U, Holzmann B, Haller H, Limbourg FP. Notch and TLR signaling coordinate monocyte cell fate and inflammation. Elife 2020;9:e57007

Haake K, Neehus AL, Buchegger T, Kühnel MP, Blank P, Philipp F, Oleaga-Quintas C, Schulz A, Grimley M, Goethe R, Jonigk D, Kalinke U, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Bustamante J, Lachmann N. Patient iPSC-Derived Macrophages to Study Inborn Errors of the IFN-gamma Responsive Pathway. Cells 2020;9(2):

Hahn K, Pollmann L, Nowak J, Nguyen AHH, Haake K, Neehus AL, Waqas SFH, Pessler F, Baumann U, Hetzel M, Casanova JL, Schulz A, Bustamante J, Ackermann M, Lachmann N. Human Lentiviral Gene Therapy Restores the Cellular Phenotype of Autosomal Recessive Complete IFN-gammaR1 Deficiency. Mol. Ther.Methods Clin.Dev. 2020;17:785-795

Hosseini S, Michaelsen-Preusse K, Grigoryan G, Chhatbar C, Kalinke U, Korte M. Type I Interferon Receptor Signaling in Astrocytes Regulates Hippocampal Synaptic Plasticity and Cognitive Function of the Healthy CNS. Cell.Rep. 2020;31(7):107666

Knop L, Deiser K, Bank U, Witte A, Mohr J, Philipsen L, Fehling HJ, Müller AJ, Kalinke U, Schüler T. IL-7 derived from lymph node fibroblastic reticular cells is dispensable for naive T cell homeostasis but crucial for central memory T cell survival. Eur.J.Immunol. 2020;50(6):846-857

Kreissl S, Hendler S, Akmatov MK, von Meien M, Range U, Pessler F, Vogelberg C. Reduced Exhaled Breath Condensate pH and Severity of Allergic Sensitization Predict School Age Asthma. J.Allergy Clin.Immunol.Pract. 2021;9(4):1570-1577

Luo Y, Möhn N, Al-Mekhlafi A, Schuchardt S, Skripuletz T, Sühs W, Pessler F, Stangel M. Targeted metabolomic profiling of cerebrospinal fluid from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. PLoS One 2020;15(11):e0242321

Martin-Fernandez M, Bravo Garcia-Morato M, Gruber C, Murias Loza S, Malik MNH, Alsohime F, Alakeel A, Valdez R, Buta S, Buda G, Marti MA, Larralde M, Boisson B, Feito Rodriguez M, Qiu X, Chrabieh M, Al Ayed M, Al Muhsen S, Desai JV, Ferre EMN, Rosenzweig SD, Amador-Borrero B, Bravo-Gallego LY, Olmer R, Merkert S, Bret M, Sood AK, Al-Rabiaah A, Temsah MH, Halwani R, Hernandez M, Pessler F, Casanova JL, Bustamante J, Lionakis MS, Bogunovic D. Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions. Cell.Rep. 2020;31(6):107633

Merkert S, Jaboreck MC, Engels L, Malik MNH, Göhring G, Pessler F, Martin U, Olmer R. Generation of two human ISG15 knockout iPSC clones using CRISPR/Cas9 editing. Stem Cell.Res. 2021;50:102135

Mulas F, Wang X, Song S, Nishanth G, Yi W, Brunn A, Larsen PK, Isermann B, Kalinke U, Barragan A, Naumann M, Deckert M, Schlüter D. The deubiquitinase OTUB1 augments NF-kappaB-dependent immune responses in dendritic cells in infection and inflammation

by stabilizing UBC13. Cellular&Molecular Immunology 2021;18(6):1512-1527

Namineni S, O'Connor T, Faure-Dupuy S, Johansen P, Riedl T, Liu K, Xu H, Singh I, Shinde P, Li F, Pandyra A, Sharma P, Ringelhan M, Muschaweckh A, Borst K, Blank P, Lampl S, Neuhaus K, Durantel D, Farhat R, Weber A, Lenggenhager D, Kündig TM, Staeheli P, Protzer U, Wohlleber D, Holzmann B, Binder M, Breuhahn K, Assmus LM, Nattermann J, Abdullah Z, Rolland M, Dejardin E, Lang PA, Lang KS, Karin M, Lucifora J, Kalinke U, Knolle PA, Heikenwalder M. A dual role for hepatocyte-intrinsic canonical NF-kappaB signaling in virus control. J.Hepatol. 2020;72(5):960-975

Reinke S, Linge M, Diebner HH, Luksch H, Glage S, Gocht A, Robertson AAB, Cooper MA, Hofmann SR, Naumann R, Sarov M, Behrendt R, Roers A, Pessler F, Roesler J, Rösen-Wolff A, Winkler S. Non-canonical Caspase-1 Signaling Drives RIP2-Dependent and TNF-alpha-Mediated Inflammation In Vivo. Cell.Rep. 2020;30(8):2501-2511.e5

Schaupp L, Muth S, Rogell L, Kofoed-Branzk M, Melchior F, Lienenklaus S, Ganal-Vonarburg SC, Klein M, Guendel F, Hain T, Schütze K, Grundmann U, Schmitt V, Dorsch M, Spanier J, Larsen PK, Schwanz T, Jackel S, Reinhardt C, Bopp T, Danckwardt S, Mahnke K, Heinz GA, Mashreghi MF, Durek P, Kalinke U, Kretz O, Huber TB, Weiss S, Wilhelm C, Macpherson AJ, Schild H, Diefenbach A, Probst HC. Microbiota-Induced Type I Interferons Instruct a Poised Basal State of Dendritic Cells. Cell 2020;181(5):1080-1096.e19

Seelbinder B, Wallstabe J, Marischen L, Weiss E, Wurster S, Page L, Löffler C, Bussemer L, Schmitt AL, Wolf T, Linde J, Cicin-Sain L, Becker J, Kalinke U, Vogel J, Panagiotou G, Einsele H, Westermann AJ, Schäuble S, Loeffler J. Triple RNA-Seq Reveals Synergy in a Human Virus-Fungus Co-infection Model. Cell.Rep. 2020;33(7):108389

Vardi A, Ben-Dor S, Cho SM, Kalinke U, Spanier J, Futerman AH. Mice defective in interferon signaling help distinguish between primary and secondary pathological pathways in a mouse model of neuronal forms of Gaucher disease. J.Neuroinflammation 2020;17(1):265

Promotionen

Ahmed MW (Dr. med.): Erfassung der Immunoseneszenz mittels eines Fragebogens Ergebnisse einer prospektiven, bevölkerungsbasierten Impfstudie bei älteren Personen.

Durán Mejia V (Dr. rer. nat.): Carbohydrate-functionalized nanocarriers for the selective targeting of antigen presenting cells.

Lindemann C (Dr. PH): Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland Prävalenz und assoziiertes Verletzungsrisiko: Analyse der Krankenkassendaten.

Sauer H (Dr. med.): Die Bedeutung von Mustererkennungsrezeptoren und Typ I-Interferonantworten für den Verlauf der Herpes simplex Encephalitis.

Sohail A (Dr. rer. nat.): Use of the human lung tissue explant model for functional biomarker studies in the early phase of infections.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Geschäftsführer von TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung seit 2008;

Geschäftsstellenleiter der Translationsallianz Niedersachsen (TRAIN) seit 2013; Vorsitzender der Lenkungsgruppe der TRAIN-Akademie, seit 2013; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie (IZI), seit 2018; Vorstandsmitglied der Stiftung zur Bekämpfung von Neuroviralen Krankheiten, seit 2015; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF), seit 2016; Gutachter für Forschungsförderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland; Agence National de la Recherche (ANR), Frankreich; Fonds zur Forderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Österreich; Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; German-Israeli-Foundation (GIF); Health Research Board (HRB), Netherlands; Organisation for Health Research and Development (NOHRD), Niederlande; Swedish Research Council (SRC), Schweden; Ad hoc Reviewer für Fachzeitschriften wie Nat. Biotech., Immunity, PNAS, Blood, PLoS Pathogens, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, Journal of Virology, Vaccine, J. Neuroimmunol., Brain Pathology, J. Biol. Chemistry, und andere.

Pessler, Frank (PD Dr. med.): Koordinator des Forschungsverbundes COVID-Protect vom 01.07.2020 bis 31.12.2021 Editorielle Tätigkeiten: Mitglied des Editorial Board des Journal of Clinical Rheumatology; Faculty Member, f1000 Medicine (Pediatric Infectious Diseases); Ad hoc Gutachter für mehrere

internatiomale Fachzeitschrifte auf den Gebieten Infektiologie und Rheumatologie. Autor mehrerer Kapitel im Merck Manual of Diagnosis and Therapy.

Institut für Experimentelle Virologie

Direktor: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511-532 7130 • E-Mail: Pietschmann.Thomas@mh-hannover.de • https://www.twincore.de/forschungsgruppen/experimentelle-virologie/

Keywords: Viren, RNA-Viren, Antivirale, Substanzbibliotheken, Wirkstoffen, Zelleintritt, Infektion, Impfstoffe, Hepatitis C, HCV, RSV, HEV, SARS-CoV-2

Forschungsprofil

Forschungsfokus Experimentelle Virologie

Der Forschungsschwerpunkt des TWINCORE-Instituts für Experimentelle Virologie liegt im Bereich der RNA-Viren.

Wir konzentrieren unsere Forschung vor allem auf die molekularen Mechanismen des Eintritts und der Vermehrung des Hepatitis-C-Virus (HCV), des Hepatitis-E-Virus (HEV), des Humanen Respiratorischen Virus (RSV) und des für die COVID-19-Pandemie verantwortlichen Coronavirus (SARS-CoV-2).

Dabei interessieren uns neben dem Zelleintritt und der Vermehrung der Viren auch deren Wechselwirkungen mit den Ab-wehrmechanismen der Zellen. Unsere Forschung zielt auch auf die translationale Anwendung ab, da wir an der Entwicklung von Impfstoffen und an der Entdeckung von Wirkstoffen interessiert sind, die die Virusreplikation und den Eintritt in menschliche Zellkulturen blockieren können.

Die Nachwuchsforschungsgruppe Translationale Virologie, wird von Dr. Patrick Behrendt geleitet und bearbeitet virologische Fragestellungen aus dem klinischen Alltag infizierter Patienten mit Hilfe von grundlagenwissenschaftlichen Techniken. Der Fokus der Forschung liegt dabei auf dem HEV-Virus. Die Arbeitsgruppe arbeitet unter anderem mit dem Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) zusammen und beschäftigt sich mit der Identifizierung und Charakterisierung von monoklonalen Antikörpern aus Patienten, die eine starke Reaktion gegen HEV zeigen.

Seit Juni 2020 hat Prof. Chris Lauber das Institut verstärkt und gründete damit die Arbeitsgruppe Computergestützte Virologie. Prof. Lauber ist dem Exzellenzcluster "RESIST - Resolving Infection Susceptibility" angegliedert. Im Rahmen von RESIST wurde er mit 143.323 € gefördert, um die genetischen Determinanten für den schweren Verlauf einer RSV-Infektion zu charakterisieren.

Darüber hinaus steht das Hepatitis-C-Virus im Vordergrund unserer Forschung, da hier an zwei Fronten gearbeitet wird. Zuerst möchte man verstehen, welche molekularen Faktoren für den Eintritt und die Replikation des Virus in Hepatozyten verantwortlich sind, um ein Mausmodell der HCV-Infektion zu entwickeln. Die zweite Front ist die Untersuchung und Entwicklung von geeigneten Verfahren zur Erzeugung einer präklinischen Plattform für die Entwicklung eines Impfstoffs gegen HCV anhand von Tiermodellen.

Schließlich haben wir nach der Coronavirus-Pandemie 2019 ein Screening großer chemischer Substanzbibliotheken (z. B. ReFRAME) nach Wirkstoffen durchgeführt, die die Ausbreitung des Virus in Zellkulturen blockieren. Die Aussicht ist, in Zukunft die besten Kandidaten für den Einsatz als therapeutische Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2-Infektionen entwickeln zu können.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

Im Rahmen des Exzellenzclusters RESIST sind wir mit zwei Projekten beteiligt. Ein Projekt befasst sich mit RSV, einem Atemwegsvirus, das Erwachsene und Kinder in der Wintersai-

son epidemisch betrifft (Projektbereich A1), das andere mit HCV (Projektbereich B10).

Im Projektbereich A1 arbeiten wir gemeinsam mit Prof. Hansen an der Charakterisierung der genetischen Determinanten, die zur Ausprägung von schweren Symptomen bei RSV-Infektionen bei Kleinkindern beitragen. Dank der Patientenkohorten, die uns aus der Arbeitsgruppe von Prof. Hansen zur Verfügung stehen, ist es möglich, Korrelationen zwischen den klinischen Verlaufsparametern der Patienten und ihrer genetischen Veranlagung zu ziehen.

Durch diese Analysen haben wir die ersten Determinanten identifiziert, die in einem kausalen Zusammenhang mit der Symptomatik der schwersten Fälle stehen könnten. Im Anschluss werden diese ersten genetischen Merkmale durch funktionelle Experimente in Zellkulturen analysiert, um den kausalen Zusammenhang mit der RSV-Infektion zu validieren und den molekularen Mechanismus zu untersuchen.

Im Projektbereich B10 kooperieren wir mit Porf. Krey, Prof. Cornberg und Prof. McHardy zur Erforschung der menschlichen Immunantwort auf HCV. Von HCV sind weltweit 71 Millionen Menschen chronisch betroffen. Bei jährlich 400.000 Todesfällen im Zusammenhang mit einer HCV-Infektion zeigt sich, dass die zelluläre Immunantwort der Patienten sehr unterschiedlich ist. Sie reichen von einer schlechten Reaktion auf das Virus bis hin zu Patienten mit breit neutralisierenden Antikörpern (bnAks) bei akuten oder chronischen HCV-Infektionen. In dem Projektbereich B10 wollen wir die immunologischen Faktoren verstehen, die eine solche Breitspektrumreaktion auslösen. Gleichzeitig entwickeln wir eine Plattform für die Entwicklung von Impfstoffen, die in der Lage sind, die Ausweichfähigkeit von HCV zu blockieren.

» Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: McHardy, Alice (Prof. Dr.), Helmholz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Schulz, Thomas Friedrich (Prof. Dr.) Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; Cornberg, Markus (Prof. Dr.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Hansen, Gesine (Prof. Dr.) Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

SFB 900: Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle.

» Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Strukturbasiertes Design einer epitop-fokussierten Hepatitis C virus Vakzine

» Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Krey, Thomas (Prof. Dr.), Universität Lübeck; Krey, Thomas (Prof. Dr.), Universität Lübeck; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Alberione MP, Moeller R, Kirui J, Ginkel C, Doepke M, Ströh LJ, Machtens JP, Pietschmann T, Gerold G. Single-nucleotide variants in human CD81 influence hepatitis C virus infection of hepatoma cells. Med. Microbiol.Immunol. 2020;209(4):499-514

Armando F, Gambini M, Corradi A, Becker K, Marek K, Pfankuche VM, Mergani AE, Brogden G, de Buhr N, von Köckritz-Blickwede M, Naim HY, Baumgärtner W, Puff C. Mesenchymal to epithelial transition driven by canine distemper virus infection of canine histiocytic sarcoma cells contributes to a reduced cell motility in vitro. J.Cell.Mol.Med. 2020;24(16):9332-9348

Baird J, Tegtmeyer B, Arroyo L, Stang A, Brüggemann Y, Hazlett M, Steinmann E. The association of Equine Parvovirus-Hepatitis (EqPV-H) with cases of non-biologic-associated Theiler's disease on a farm in Ontario, Canada. Vet.Microbiol. 2020;242:108575

Bankwitz D, Bahai A, Labuhn M, Doepke M, Ginkel C, Khera T, Todt D, Ströh LJ, Dold L, Klein F, Klawonn F, Krey T, Behrendt P, Cornberg

M, McHardy AC, Pietschmann T. Hepatitis C reference viruses highlight potent antibody responses and diverse viral functional interactions with neutralising antibodies. Gut 2020;

Blockus S, Sake SM, Wetzke M, Grethe C, Graalmann T, Pils M, Le Goffic R, Galloux M, Prochnow H, Rox K, Hüttel S, Rupcic Z, Wiegmann B, Dijkman R, Rameix-Welti MA, Eleouet JF, Duprex WP, Thiel V, Hansen G, Brönstrup M, Haid S, Pietschmann T. Labyrinthopeptins as virolytic inhibitors of respiratory syncytial virus cell entry. Antiviral Res. 2020;177:104774

Brown RJP, Tegtmeyer B, Sheldon J, Khera T, Anggakusuma, Todt D, Vieyres G, Weller R, Joecks S, Zhang Y, Sake S, Bankwitz D, Welsch K, Ginkel C, Engelmann M, Gerold G, Steinmann E, Yuan Q, Ott M, Vondran FWR, Krey T, Ströh LJ, Miskey C, Ivics Z, Herder V, Baumgärtner W, Lauber C, Seifert M, Tarr AW, McClure CP, Randall G, Baktash Y, Ploss A, Thi VLD, Michailidis E, Saeed M, Verhoye L, Meuleman P, Goedecke N, Wirth D, Rice CM, Pietschmann T. Liver-expressed Cd302 and Cr1l limit hepatitis C virus cross-species transmission to mice. Sci.Adv. 2020;6(45):

Carpentier A, Sheldon J, Vondran FWR, Brown RJ, Pietschmann T. Efficient acute and chronic infection of stem cell-derived hepatocytes by hepatitis C virus. Gut 2020;69(9):1659-1666

Elsner C, Ponnurangam A, Kazmierski J, Zillinger T, Jansen J, Todt D, Döhner K, Xu S, Ducroux A, Kriedemann N, Malassa A, Larsen PK, Hartmann G, Barchet W, Steinmann E, Kalinke U, Sodeik B, Goffinet C. Absence of cGAS-mediated type I IFN responses in HIV-1-infected T cells. Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(32):19475-19486

Gunesch AP, Zapatero-Belinchon FJ, Pinkert L, Steinmann E, Manns MP, Schneider G, Pietschmann T, Brönstrup M, von Hahn T. Filovirus antiviral activity of cationic amphiphilic drugs is associated with lipophilicity and ability to induce phospholipidosis. Antimicrob. Agents Chemother. 2020;64(8):e00143-20

Kinast V, Plociennikowska A, Anggakusuma, Bracht T, Todt D, Brown RJP, Boldanova T, Zhang Y, Brüggemann Y, Friesland M, Engelmann M, Vieyres G, Broering R, Vondran FWR, Heim MH, Sitek B, Bartenschlager R, Pietschmann T, Steinmann E. C19orf66 is an interferon-induced inhibitor of HCV replication that restricts formation of the viral replication organelle. J.Hepatol. 2020;73(3):549-558

Köllmann C, Sake SM, Jones PG, Pietschmann T, Werz DB. Protecting-Group-Mediated Diastereoselective Synthesis of C4'-Methylated Uridine Analogs and Their Activity against the Human Respiratory Syncytial Virus. J.Org.Chem. 2020;85(6):4267-4278

Lindqvist R, Rosendal E, Weber E, Asghar N, Schreier S, Lenman A, Johansson M, Dobler G, Bestehorn M, Kröger A, Överby AK. The envelope protein of tick-borne encephalitis virus influences neuron entry, pathogenicity, and vaccine protection. J.Neuroinflammation 2020;17(1):284

Moreira-Soto A, Arroyo-Murillo F, Sander AL, Rasche A, Corman V, Tegtmeyer B, Steinmann E, Corrales-Aguilar E, Wieseke N, Avey-Arroyo J, Drexler JF. Cross-order host switches of hepatitis C-related viruses illustrated by a novel hepacivirus from sloths. Virus Evol. 2020;6(2):veaa033

Moreno H, Rastrojo A, Pryce R, Fedeli C, Zimmer G, Bowden TA, Gerold G, Kunz S. A novel circulating tamiami mammarenavirus shows potential for zoonotic spillover. PLoS Negl Trop.Dis. 2020;14(12):e0009004

Palor M, Stejskal L, Mandal P, Lenman A, Albertione MP, Kirui J, Moeller R, Ebner S, Meissner F, Gerold G, Shepherd AJ, Grove J. Cholesterol sensing by CD81 is important for hepatitis C virus entry. J.Biol.Chem. 2020;295(50):16931-16948

Persson BD, Lenman A, Frängsmyr L, Schmid M, Ahlm C, Plückthun A, Jenssen H, Arnberg N. Lactoferrin-Hexon Interactions Mediate CAR-Independent Adenovirus Infection of Human Respiratory Cells. J.Virol. 2020;94(14):

Praditya D, Friesland M, Gravemann U, Handke W, Todt D, Behrendt P, Müller TH, Steinmann E, Seltsam A. Hepatitis E virus is effectively inactivated in platelet concentrates by ultraviolet C light. Vox Sang. 2020;115(7):555-561

Todt D, Friesland M, Moeller N, Praditya D, Kinast V, Brüggemann Y, Knegendorf L, Burkard T, Steinmann J, Burm R, Verhoye L, Wahid A, Meister TL, Engelmann M, Pfankuche VM, Puff C, Vondran FWR, Baumgärtner W, Meuleman P, Behrendt P, Steinmann E. Robust hepatitis E virus infection and transcriptional response in human hepatocytes. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(3):1731-1741

Tran HTL, Morikawa K, Anggakusuma, Zibi R, Thi VLD, Penin F, Heim MH, Quadroni M, Pietschmann T, Gouttenoire J, Moradpour D. OCIAD1 is a host mitochondrial substrate of the hepatitis C virus NS3-4A protease. PLoS One 2020;15(7):e0236447

Vieyres G, Reichert I, Carpentier A, Vondran FWR, Pietschmann T. The ATGL lipase cooperates with ABHD5 to mobilize lipids for hepatitis C virus assembly. PLoS Pathog. 2020;16(6):e1008554

Wahlicht T, Vieyres G, Bruns SA, Meumann N, Büning H, Hauser H, Schmitz I, Pietschmann T, Wirth D. Controlled Functional Zonation of Hepatocytes In Vitro by Engineering of Wnt Signaling. ACS Synth.Biol. 2020;9(7):1638-1649

Übersichtsarbeiten

Glebe D, Goldmann N, Lauber C, Seitz S. HBV evolution and genetic variability: Impact on prevention, treatment and development of antivirals. Antiviral Res. 2020;186:104973

Promotionen

Gerdes HW (Dr. med.): Structural studies on the RNA dependent RNA polymerases of norovirus and hendra virus and their inhibition.

Kinast VF (Dr. rer. nat.): Virus-host-interactions of hepatitis C virus.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.): Beirats Gesellschaft für Virologie, Deutschland, Beirat; Cluster of Excellence RESIST, Deutschland, Vorstandsmitglied; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Gutachter/in; Deutsche Forschungsgemeinschaft - Fachkollegium 204 Virologie, Deutschland, Mitglied; DZIF-Beirats, Deutschland, Mitglied; DZIF-Standortes Hannover/Braunschweig, Deutschland; European Research Council, Belgien, Gutachter/in; Gastroenterology - Journal, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Gesellschaft für Virologie Achieve Nachwuchsakademie, Deutschland; Helmholtz Association Think Tank, Deutschland, Mitglied; Hepatology - Journal, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Journal of Hepatology, Belgien, Editorial Board – Mitglied; Journal of Virology, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Journal of Virology, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; Nature - Journal, Europäische Union, Gutachter/in; PLOS Pathogens, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter/in; TWINCORE, Deutschland; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB - MHH, Deutschland, Vorstandsmitglied

Institut für Infektionsimmunologie

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke (komm.)
Tel.: 0511-532 2566 • E-Mail: Kalinke.Ulrich@mh-hannover.de

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Alexander von Humboldt Stiftung - Forschungspreisträger Prof. Dr. Hugo Daniel Lujan
» Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Alexander von Humboldt Stiftung

CDInfekt
» Projektleitung: Lochner, Matthias (PD Dr.); Förderung: Technische Universität Braunschweig

Entwicklung von Ersatzmethoden zur Verringerung und Vermeidung von Tierversuchen
» Projektleitung: Lochner, Matthias (PD Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Rolle des zellulären Metabolismus von Tregs für die Kontrolle chronisch-inflammatorischer Erkrankungen
» Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Promotionen
Krull FE (Dr. med.): The influence of a small molecule compound on dendritic cell differentiation and metabolism.

Martins Carriche G (PhD): Modulation of T cell differentiation and function by bacterial metabolites.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung
Lindenberg, Marc (Dr.): Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland, Mitglied

Lochner, Matthias (PD Dr.): Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland, Mitglied; Internationale Gesellschaft für Mukosale Immunologie (SMI), Vereinigte Staaten von Amerika, Mitglied

Institut für Molekulare Bakteriologie

Direktor: Prof. Dr. Susanne Häußler

Tel.: 0511-22002 7212 • E-Mail: Haeussler.Susanne@mh-hannover.de • https://www.twincore.de/forschungsgruppen/molekulare-bakteriologie/; https://www.helmholtz-hzi.de/de/forschung/forschungsschwerpunkte/bakterielle-und-virale-krankheitserreger/molekulare-bakteriologie/unsere-forschung/

Keywords: Molekulare Bakteriologie Pseudomonas aeruginosa Antibiotikaresistenz

Forschungsprofil

Die Abteilung „Molekulare Bakteriologie" untersucht die molekularen Mechanismen, die der Entstehung von akuten und chronischen Infektionen durch Bakterien, insbesondere Pseudomonas aeruginosa, zugrunde liegen.

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung Molekulare Bakteriologie liegt dabei in der Entwicklung von neuen, innovativen diagnostischen Verfahren zur Reduktion von problematischen multi-resistenten Keimen in den Krankenhäusern sowie von neuen Strategien zur Bekämpfung therapierefraktärer Biofilm-assoziierter Infektionen.

Die Wissenschaftler verwenden genomische- und Genexpressionsdaten von einer großen Vielzahl von klinischen bakteriellen Isolaten, um mittels genomweiter Assoziationsstudien molekulare Marker zu identifizieren. Diese dienen z. B. der Erkennung von bakterieller Virulenz, Antibiotikaresistenz und der Fähigkeit, Biofilme auszubilden. Das Ziel der Abteilung „Molekulare Bakteriologie" ist es mittels dieser molekularen Marker bakterielles Verhalten vorherzusagen und damit zu einer verbesserten Diagnostik und Therapie von problematischen Infektionen beizutragen.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

» Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Indentifizierung und Charakterisierung des c-di-GMP regulatorischen Netzwerken in dem opportunistischen Pathogen Pseudomonnas aeruginosa.

» Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Originalpublikationen

Depke T, Häussler S, Brönstrup M. The Peptide Chain Release Factor Methyltransferase PrmC Influences the Pseudomonas aeruginosa PA14 Endo- and Exometabolome. Metabolites 2020;10(10):10.3390/metabo10100417

Depke T, Thöming JG, Kordes A, Häussler S, Brönstrup M. Untargeted LC-MS Metabolomics Differentiates Between Virulent and Avirulent Clinical Strains of Pseudomonas aeruginosa. Biomolecules 2020;10(7):1041

Donnert M, Elsheikh S, Arce-Rodriguez A, Pawar V, Braubach P, Jonigk D, Haverich A, Weiss S, Müsken M, Häussler S. Targeting bioenergetics is key to counteracting the drug-tolerant state of biofilm-grown bacteria. PLoS Pathog. 2020;16(12):e1009126

Engelhardt F, Tomasch J, Häussler S. Organism-specific depletion of highly abundant RNA species from bacterial total RNA. Access Microbiol. 2020;2(10):

Felgner S, Preusse M, Beutling U, Stahnke S, Pawar V, Rohde M, Brönstrup M, Stradal T, Häussler S. Host-induced spermidine production in motile Pseudomonas aeruginosa trig-

gers phagocytic uptake. Elife 2020;9:e55744.

Khaledi A, Weimann A, Schniederjans M, Asgari E, Kuo TH, Oliver A, Cabot G, Kola A, Gastmeier P, Hogardt M, Jonas D, Mofrad MR, Bremges A, McHardy AC, Haussler S. Predicting antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa with machine learning-enabled molecular diagnostics. EMBO Mol.Med. 2020;12(3):e10264

Muthukumarasamy U, Preusse M, Kordes A, Koska M, Schniederjans M, Khaledi A, Häussler S. Single-nucleotide polymorphism-based genetic diversity analysis of clinical Pseudomonas aeruginosa isolates. Genome Biol.Evol. 2020;12(4):396-406

Schinner S, Engelhardt F, Preusse M, Thöming JG, Tomasch J, Häussler S. Genetic determinants of Pseudomonas aeruginosa fitness during biofilm growth. Biofilm 2020;2:

Schinner S, Preusse M, Kesthely C, Häussler S. Analysis of the organization and expression patterns of the convergent Pseudomonas aeruginosa lasR/rsaL gene pair uncovers mutual influence. Mol.Microbiol. 2021;115(4):643-657

Seupt A, Schniederjans M, Tomasch J, Häussler S. Expression of the MexXY aminoglycoside efflux pump and presence of an aminoglycoside modifying enzyme in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates are highly correlated. Antimicrob.Agents Chemother. 2020;65(1):e01166-20

Stressmann FA, Bernal-Bayard J, Perez-Pascual D, Audrain B, Rendueles O, Briolat V, Bruchmann S, Volant S, Ghozlane A, Häussler S, Duchaud E, Levraud JP, Ghigo JM. Mining zebrafish microbiota reveals key community-level resistance against fish pathogen infection. ISME J. 2021;15(3):702-719

Thöming JG, Tomasch J, Preusse M, Koska M, Grahl N, Pohl S, Willger SD, Kaever V, Müsken M, Häussler S. Parallel evolutionary paths to produce more than one Pseudomonas aeruginosa biofilm phenotype. NPJ Biofilms Microbiomes 2020;6:2

HZI - Abteilung für Infektionsepidemiologie

Gemeinsame Berufung mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Direktor: Prof. Dr. Gérard Krause

Tel.: 0531/6181-3100/-3101 • E-Mail: gerard.krause@helmholtz-hzi.de • www.helmholtz-hzi.de/de/forschung/forschungsschwerpunkte/bakterielle-und-virale-krankheitserreger/epidemiologie/unsere-forschung/

Keywords: NAKO Gesundheitsstudie, Epidemiologie, Bakterien, Viren, Infektionskrankheiten, Impfung, Hygiene, nosokomiale Infektion, Vakzinologie, Modellierung, Antibiotikaresistenz, mHealth, eHealth, Surveillance, Evidenzsynthese

Forschungsprofil

Die Abteilung für Epidemiologie des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) widmet sich der Erforschung der folgenden Herausforderungen im Bereich der Infektionskrankheiten: 1) der Übertragbarkeit zwischen Menschen und der daraus resultierenden Dynamik in der Epidemiologie von Infektionskrankheiten; 2) unbemerkten Infektionen oder Besiedlungen durch Bakterien und Viren, die trotzdem Einfluss auf die Gesundheit haben bzw. eine Ausbreitungsquelle darstellen können; 3) den Zusammenhängen von Infektionen/Besiedlungen und nicht-übertragbaren Krankheiten wie metabolischen, kardiovaskulären, neurodegenerativen oder onkologischen Erkrankungen; 4) epidemiologischen Aspekten von Antibiotikaresistenz und Hygiene. Methodische Schwerpunkte sind kurz- und langfristige prospektive Kohortenstudien, Querschnittsstudien in der Allgemeinbevölkerung z.B. serologische Surveys sowie systematische Reviews und Metaanalysen. Außerdem beschäftigt sich die Abteilung mit der Anwendbarkeit von eHealth im epidemiologischen und Public Health Kontext, der Evaluierung oder (Weiter)Entwicklung von Instrumenten zur Selbstentnahme von Bioproben und Entwicklung von diagnostischen Methoden, insbesondere im Bereich Serolomics, für den Einsatz in großen epidemiologischen Studien.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

HiGHmed | Medizininformatik-Initiative

HiGHmed (www.highmed.org) ist ein Forschungskonsortium aus verschiedenen Vertretern der Industrie (z.B. Siemens, Dell, NEC) und der Forschung (z.B. Robert Koch-Institut, Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Uniklinikum Heidelberg, Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) oder auch der TU Braunschweig). HiGHmed wird im Rahmen der Medizininformatikinitiative (https://www.medizininformatik-initiative.de/) vom BMBF mit einer Summe von 46 Millionen Euro gefördert. Das Ziel von HiGHmed ist es, medizinische Daten von Patient:innen für die klinische Forschung und Lehre zugänglich zu machen und damit die Patientenversorgung in Deutschland zu verbessern. Dieses Ziel erfordert verschiedene Lösungen aus den Bereichen Künstliche Intelligenz, Softwareentwicklung, Datenschutz, Datenmanagement und medizinische Ethik. HiGHmed erarbeitet Lösungen anhand von drei Anwendungsbeispielen, sogenannten Use Cases. Diese Use Cases sind den Bereichen Onkologie, Kardiologie und Infektionskontrolle zugeordnet.

Jeder dieser Use Cases wird von einem separaten Zusammenschluss verschiedener Expert:innen und Institutionen bearbeitet. Die Abteilung Epidemiologie des HZI beteiligt sich am Use Case „Infection Control". Zusammen mit dem Robert Koch-Institut, den NEC Labs, der TU Darmstadt und den medizinischen Fakultäten aus Hannover, Göttingen, Heidelberg, Münster und der Charité erstellt das HZI die Applikation "SmICS" (Smart In-

fection Control System). SmICS ermöglicht den Anwender:innen aus Klinik und Forschung, das Infektionsgeschehen im Klinikum in „real-time" nachzuverfolgen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Michael Marschollek (MHH) und Prof. Dr. Simone Scheithauer (UMG) ist das HZI verantwortlich für die Erstellung und Evaluation von Algorithmen zur Cluster- und Ausbruchserkennung. Hierbei werden Algorithmen für nosokomial auftretende Pathogene entwickelt. Das HZI erstellt für HiGHmed explorative Analysen für Bewegungsdaten sowie Antibiogramme, mit Fokus vor allem auf die Erkennung von Pathogenclustern innerhalb von Kliniken mittels Netzwerkanalysen sowie auf die Definition von Pathogenen mittels Informationen aus Antibiogrammen.

Es werden Skripte in R, Python und Julia programmiert, welche deskriptiv das Infektionsgeschehen innerhalb einer Station sowie deren Interaktion mit anderen benachbarten Einheiten analysieren. Die explorative Netzwerk-Visualisierung wird mit Hilfe von HTML/CSS und Javascript-Bibliotheken erstellt.

Zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie in Deutschland hat sich HiGHmed verstärkt auf die direkte Pandemiebekämpfung fokussiert und Methoden wie Nowcasting und Text-Mining für die Analyse unstrukturierter (Text-)Daten, z.B. Arztbriefe, eingesetzt.

Das HZI beteiligt sich zudem auch in der Arbeitsgemeinschaft Lehre (https://lehre.highmed.org/) und entwickelt e-Learning Module, die sich mit dem Thema „Digitale Epidemiologie im Kontext der neuen Herausforderungen der digitalen Zukunft des Gesundheitssystems" befassen. Diese Module werden zudem in dem vom HZI initiierten PhD-Studiengang „Epidemiology" angeboten (https://www.helmholtz-hzi.de/en/career/phd-programme-epidemiology/objectives/).

» Projektleitung HZI-Teilprojekt: Krause, Gérard (Prof. Dr. med.) Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte (Stichtag 01.12.2020)

NAKO Gesundheitsstudie

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr. med.) für den Studienstandort Hannover; Förderung: BMBF, Helmholtz- Gemeinschaft, beteiligte Länder, Mitgliedsinstitutionen

Früherkennung und Eindämmung von Epidemien in Regionen mit beschränkter Kommunikationsinfrastruktur durch mobile Synchronisierung mit niedriger Bandbreite

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

The Surveillance, Outbreak Response Management and Analysis System to strengthen outbreak management and surveillance of epidemic prone diseases in Nigeria and Ghana (SORMAS-RPPP)

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ghana Health Service (GHS), Ghana Community Network Service Ltd. (GCNet), Nigeria Centre for Disease Control (NCDC), African Field Epidemiology Network (AFENET); Förderung: GIZ (implemented on behalf of EU and BMZ)

Entwicklung, Implementierung und Evaluierung von SORMAS@ DEMIS in Deutschland für ein integriertes und vernetztes Fall- und Personenmanagement für COVID-19 für den öffentlichen Gesundheitsdienst in Deutschland

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Robert Koch-Institut (RKI), Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen (AÖGW), Climedo Health GmbH; weitere beteiligte Institutionen: Vitasystems GmbH, Netzlink Informationstechnik GmbH, Fraunhofer FOKUS, Informationstechnikzentrum Bund (ITZ Bund); Förderung: BMG

Ausstattung niedersächsischer Gesundheitsämter mit einem digitalem Fall- und Kontaktmanagement-System (SORMAS lokal) einschließlich einer Zusatz-App (sog. SB-Modul) zur Steuerung der selbstständigen Gesundheitsüberwachung durch die Kontaktpersonen

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: Nds. Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung

COVID-19-Outbreak Response combining E-health, Serolomics, Modelling, Artificial Intelligence and Implementation Research (CORESMA)

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: HZI (lead), National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Natural and Medical Sciences Institute, University Tübingen (NMI), College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology (BUCT), Epidemiology and Disease Control Division (EDCD), Department of Health Services, Ministry of Health and Population (MOHP) (Nepal), Ministry of Health and Public Hygiene, Republic of Côte d'Ivoire (INHP); Förderung: EU Horizon

Implementation of SORMAS in France coordinated by MSS/DNUM

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: Ministère des solidarités et de la santé France (MSS)

Erbringung von Classic Contact Tracing der Schweizer Kantone

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: Schweizerische Eidgenossenschaft, Bundesamt für Gesundheit (BAG)

Weiterentwicklung von SORMAS für Schweizer Anforderungen

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: Kanton Bern, Gesundheits-, Sozial- und Integritätsdirektion des Kantons Bern

Water-based outbreak prediction in peri-urban Africa

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Friedrich-Loeffler-Institut, Uni Greifswald; Förderung: Uni Greifswald

Translationale Infrastruktur für Epidemiologie innerhalb DZIF

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: RKI; Förderung: DZIF

Anwendbarkeit der Gefriertrocknung von Bioproben als platzsparende und kostengünstige Alternative zur klassischen kryogenen Konservierung von Bioproben

» Projektleitung: Kerrinnes Tobias (Dr.); Förderung: DZIF

Integrierte Infektionsforschungskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) in der NAKO Gesundheitsstudie

» Projektleitung: Castell, Stefanie (Dr.); Förderung: DZIF

Etablierung einer neuen, prospektiven Transplantationskohorte

» Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Kooperationspartner: Karch, André (Prof. Dr.), jetzt Universität Münster sowie Institute der MHH, der Universitätskliniken Heidelberg, Tübingen und München; Förderung: DZIF

Multilokale und Serielle Prävalenzstudie zu Antikörpern gegen SARS-2-Coronavirus in Deutschland (MuSPAD)

» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: HGF

LEOSS.sero-survey: Webbasierte Plattform zur Übersicht von Seroprävalenzstudien gegen SARS-COV-2
» Projektleitung HZI-Teilprojekt: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

Prospective Monitoring and Management-App (PIA)
» Projektleitung: Castell, Stefanie (Dr.); Förderung: HGF

Development of a serological immuno-assay using multiplex-based bead technology suited for large-scale surveys to analyse immune responses against a variety of pathogens incl. SARS-CoV-2, with a specific focus on distinction between vaccine-induced and natural immune responses
» Projektleitung: Strengert, Monika (Dr.); Förderung: HGF

Digitales System zum Monitoring von Polio-Impfkampagnen in Afghanistan
» Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: US-CDC (von TEPHINET verwaltet)

Erfassung unerwünschter Wirkungen der Influenzaimpfung mittels mobiler Technologien (SafeVac App)
» Projektleitung: Ott, Jördis (PD Dr.); Förderung: BMG

Application of differential multiplex serology for hepatitis, laboratory diagnostic of samples collected through an epidemiologic study in a DZIF African partner institution
» Projektleitung: Monika Strengert (Dr.); Förderung: DZIF

Nichtinvasive Erregersammlung aus den tiefen Atemwegen (PRE-4D-PADFEX)
» Projektleitung: Castell, Stefanie (Dr.), Kerrinnes, Tobias (Dr.); Förderung: DZIF, interne Mittel

Helmholtz Initiative Climate Adaptation and Mitigation: Two Sides of the same Coin (HI-CAM): Klimaveränderungen und ihre Auswirkungen auf die vektorübertragene Lyme Borreliose-Erkrankung
» Projektleitung: Castell, Stefanie (Dr.); Kooperationspartner: FZ Jülich; Förderung: HGF

Evidence synthesis and impact assessment of pandemic and measures on comprehensive disease burden estimates
» Projektleitung: Lange, Berit (Dr.); Förderung: HGF

Exzellenz-Cluster RESIST: Resolving infection susceptibility
» Projektleitung HZI-Teilprojekt: Krause, Gérard/Castell, Stefanie (Dr.); Förderung: DFG

Integrating immune profiling and digital virulence for pandemic preparedness
» Projektleitung HZI: Krause, Gérard/Castell, Stefanie (Dr.); Förderung: HGF

Sensoren zur Messung von Aerosolen und reaktiven Gasen und Analyse ihrer Auswirkung auf die Gesundheit (SMARAGD)
» Projektleitung: Castell, Stefanie (Dr.); Kooperationspartner: FZ Jülich, HMGU, HZI); Förderung: HGF

Bauliche Optimierung von Intensivstationen (Opti-ITS): Modellierung des Einflusses architektonischer Maßnahmen auf infektionskritische Endpunkte
» Projektleitung HZI-Teilprojekt: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Verbundpartner: TU Braunschweig (Lead), Universitätsklinikum Münster, Universitätsmedizin Göttingen; Förderung: Zusätzliche Förderung von Wissenschaft und Technik in Forschung und Lehre aus Mitteln des Nieders. Vorab. der VolkswagenStiftung. Koordination Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Paving the way towards individualized vaccination (i.Vacc)

» Projektleitung: Castell, Stefanie (Dr.); Partner: MHH, Ostfalia; Förderung: MWK Niedersachsen und Volkswagenstiftung im Rahmen von „Big Data in den Lebenswissenschaften der Zukunft"

Originalpublikationen

[eingegeben über MHH-Bibliothek - hbk]

Habilitationen

Ott, Jördis J. (Priv.-Doz. Dr.): Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection (Venia legendi für das Fach Epidemiologie)

Promotionen

Grylka-Baeschlin, Susanne (PhD-2018): Timing of interventions and events associated with labour duration and mode of birth in women with planned vaginal births after caesarean section (magna cum laude); MHH-HBRS PhD Programme "Epidemiology"

Karo, Basel (PhD-2018): Tuberculosis/HIV co-infection in low-incidence settings: Insight into immunological biomarkers for tuberculosis preventive therapy (summa cum laude); MHH-HBRS PhD Programme "Epidemiology"

Limaye, Dnyanesh (PhD-2019): A study of self-medication habits of people in rural and urban population of western Maharashtra, India (magna cum laude); MHH-HBRS PhD Programme "Epidemiology"

Tom-Aba, Daniel (PhD-2020): User Perception, Acceptability and Usefulness of Surveillance Outbreak Response Management and Analysis System (SORMAS) among Health Workers in Nigeria, West Africa, 2018-19 (magna cum laude); MHH-HBRS PhD Programme "Epidemiology"

Stipendien

Nathalie Fernández, Costa Rica, Studienstiftung des deutschen Volkes: Factors associated with vaccination status against HAV and prevalence of HAV and HEV among the general juvenile population in a city of Colombia

Annabelle Bockey, Australien, Studienstiftung des deutschen Volkes: Migrant-sensitive standards and strategies for recently arrived asylum seekers and refugees to improve patient health outcomes

Justine Umutesi, Ruanda, DAAD-Stipendium: Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) among different high risk groups in Rwanda and mortality of HIV-HBV co-infected individuals

Pearl Kwabla, Ghana, DAAD-Stipendium, Tuberculosis Control in Ghana: An Assessment of case detection

Max Hassenstein, Deutschland, Life Science Stiftung: Factors associated with infections and microbiota, and methodological consideration in assessing infections in cohort

Johanna Torres, Kolumbien, Life Science Stiftung: Evaluation of the universal mass vaccination (UMV) against hepatitis A with a single-dose vaccine in Bogotá, Colombia

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krause, Gérard (Prof. Dr.): Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats Leibniz Network INFECTIONS `21; PI in der NAKO und Mitglied der Expertengruppe „Infektionen und Immunologie". Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg; Mitglied im Lenkungsgremium des Clinical Research Center (CRC) Hannover; Nationales Mitglied der Expertenkommission und des Review-Komitees für Internationale Gesundheitsvorschriften bei der WHO (IHR Roster of Experts 2010-2014, 2014-2018) der WHO; Vorsitzender DGEpi 2016-2017; Mitglied Expertenrat Niedersächsisches Wirtschaftsministerium der Nds. Landesregierung; Mitglied HIE TF Standards Group des Africa Centers for Disease Control; Mitglied Global Consultation on Contact Tracing for COVID-19 der WHO; Mitglied Wissenschaftlicher Beirat STIKO des RKI; Berater für House of Commons, UK; Berater im Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages; Mitglied Expertenrat EU-AU Data Flagship der EU; Mitglied Expertenrat Africa CDC Health Information Exchange Task Force des Africa Centers for Disease Control. Gutachter diverser internationaler Fachzeitschriften.

Patente

Krause, Gérard (Prof. Dr.): Low bandwidth database synchronization (LBDS); Patent Number: EP20 170 842.7 (2020)

Krause, Gérard (Prof. Dr.), Castell, Stefanie (Dr.), Kerrinnes (Dr.): PADFEX, Patent Number: EP 20211 3820.2

Zelltherapeutika - Cellular Therapy Center (CTC); ATMP-GMPDU

Direktor: Prof. Dr. Ulrike Köhl
Stellv. Direktor: Dr. Lubomir Arseniev

Tel.: 0511-532 7960 • E-Mail: Zelltherapeutika@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/en/institutes-and-central-research-institutions/translate-to-englisch-institut-fuer-zelltherapeutika

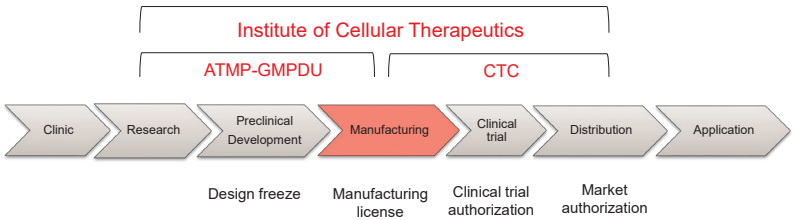
Keywords: GMP-Development Unit (GMP-DU), translational research (CAR T cells, TRUCKs, CAR NK cells, MSCs, iPS cells, induced DCs, Tregs), Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) GMP-compliant manufacturing of cellular therapeutics

Forschungsprofil

Adoptive immunotherapy is a promising and a rapidly growing field aiming to cure various types of cancers including both solid tumors and hematological malignancies or to treat patients with blood disorders, degenerative tissue and organ damage, especially after organ or stem cell transplantation (SCT) transplantation. Infusion of ex vivo activated, transduced and expanded cells are crucial tools for personalized medicine in order to improve survival of patients with severe disease progress. Clinical trials application advanced therapy medicinal products (ATMPs) are constantly increasing (clinicaltrials.gov) and additionally substantial pre-clinical research is trying to design and optimize the future of adoptive immunotherapy, generating a high demand in clinical-grade cell manipulation.

The Institute of Cellular Therapeutics (Director: Prof. Dr. U. Köhl) of the MHH includes two departments, the GMP development unit (ATMP-GMPDU) and the Cellular Therapy Centre (CTC), respectively. The GMP-DU covers the scientific and translational pipeline for the upscaling work while the CTC (Head: Dr. Lubomir Arseniev) is responsible for the GMP-compliant method implementation and the regulatory and GMP compliant manufacturing of ATMPs. The latter has all necessary skills, equipment and staff, e.g. qualified persons, heads of quality control and manufacturing etc. as well as facilities (A/B class clean rooms according to the EU-GMP guide-lines) and is holder of manufacturing licences for peripheral and bone marrow stem cells (incl. CD34 selected, CD3/CD19 or TCR-alpha/beta depleted, CAR T cells etc.).

The emphasis of the GMP-DU (Head: Dr. R. Esser) lies in the development and implementation of methods for GMP-compliant manufacturing of cellular therapeutics. This includes different hematopoietic and stromal cell types e.g. T cells, CAR T and CAR NK cells, TRUCKs, induced DCs, Tregs, MSCs, and iPS cells. The mission of the ATMP-GMPDU core unit is to advise and support research groups concerning GMP-compliant realization of their projects. In order to successfully facilitate their efforts, consultation with the GMP-DU should be considered in the early stages of the corresponding project, especially with regards to the eligibility/use of techniques and ancillary materials. Thereafter, the project will be carried out in close cooperation between the researchers, the GMPDU and clinicians. The GMP-DU is also a full partner in the EU consortium H2020-MSCA-ITN-2017 "Mature NK" headed by U. Köhl, where it is investigating the mechanism of redirected CAR NK cells against head and neck cancer.



Ausgewähltes Forschungsprojekt

Verbundprojekt:iCARE - Induzierte pluripotente Stammzellen für die zelluläre Therapie von Herzerkrankungen, Koordination und Anteil MHH (TP 1-6)

The ATMP-GMPDU department of the IZT (Institute of Cellular Therapeutics) established reprogramming protocols for the GMP-compliant production of induced pluripotent stem cells (iPSC) in close cooperation with the LEBAO (Prof. U. Martin and Dr. A. Haase; Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs). Based on the protocols and materials already established in the LEBAO, the ATMP-GMPDU created Standard Operating Procedures (SOP, Figure 2) further used for the subsequent production of iPSC in the clean room (aseptic manufacturing). The manufacturer of iPSC has to comply to the guidelines of "Good Manufacturing Practice of Advanced Therapeutic Medicinal Products" because iPSC are defined as ATMPs. The aim was to switch from previously used XF (Xeno Free) and ADCF (animal derived component free) material and components to raw material and components approved for human cell therapy and to test their suitability. An additional goal was to establish the manufacturing process system avoiding exposure to the environment (closed system).

CD34⁺ stem cells were isolated from a non-mobilized apheresis (CTC manufacturing license PEI.G.04102.07.1) on the CliniMACS™ Plus device (Miltenyi Biotec, Figure 1).

GMP-compliant media and reagents from Miltenyi Biotec were used to cultivate CD34⁺ stem cells. The CD34⁺ stem cells (and all following generated cells) were cryopreserved in a <-80°C freezer overnight the cells were stored in the vapor phase above liquid nitrogen (LN2) at < -140 °C.



Abb. 1: CliniMACS™ Plus device for clinical-scale automated cell separation

For reprogramming CD34⁺ stem cells, the research-grade CytoTune™ 2.0 kit was replaced by the CTS™ CytoTune™ 2.1 iPS Reprogramming Sendai Kit (Thermo Scientific). This kit fulfills the official requirements of GMP-compliant reprogramming. The Kit is using the established Yamanaka-factors Klf4, Oct3/4 and Sox2 (KOS). For safety issues, the CTS™ CytoTune™ 2.1 iPS Sendai kit uses L-Myc instead of c-Myc in order to circumvent a possible oncogenic potential of the transcription factor c-myc. CTS™ Recombinant

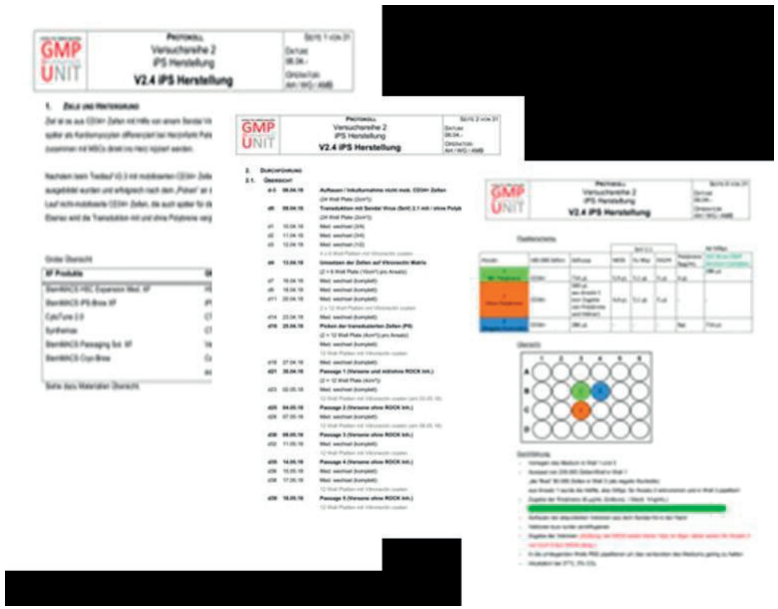


Abb. 2: The manufacturing process was recorded in detailed protocols serving to generate the SOPs.

Vitronectin (Thermo Scientific) was used as a stem cell-suitable culture vessel coating component and CTS™ Versene (Thermo Fisher) for passaging the iPS cells. The use of penicillin as antimicrobial substance was dismissed, because it may interfere with sterility testing of the final product. In principle, components were avoided, that are not necessarily for the quality of the final product.

After microscopically evaluation, different colonies that met the criteria of iPS colonies were picked with pipettes, transferred to CTS™ Vitronectin coated-flasks and further

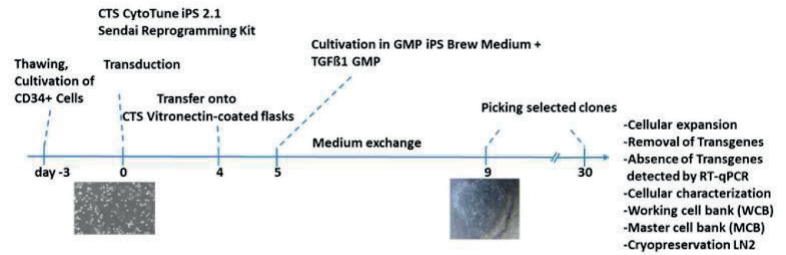


Abb. 3: Timeline of GMP-compliant manufacturing of iPS cells (modified from Dr. A. Haase, LEBAO)

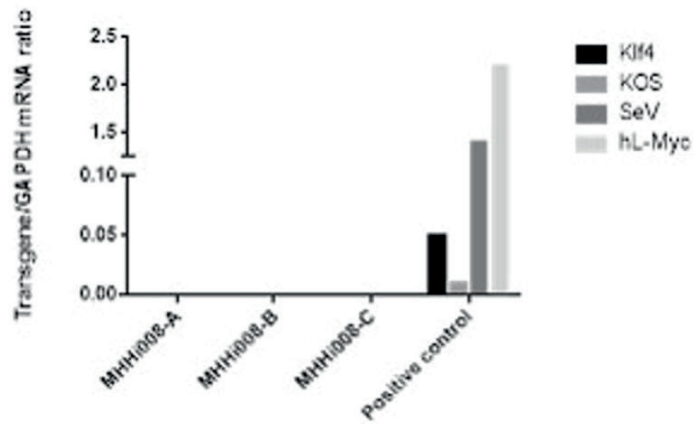


Abb. 4: Analysis of Sendai-transgenes in iPS colonies. Three colonies from clone 8 (MHHi008 A-C) tested negative for Sendai-transgenes. IPS colonies processed before 39°C temperature-shift were used as positive control.

cultivated. The analysis of Sendai-transgenes by conventional semi-quantitative RT-PCR was replaced by the method of quantitative real-time PCR (RT-qPCR) using the Real Time StepOne Plus device (Applied Biosystems). A timeline of the manufacturing process is shown in Figure 3.

For clinical safety aspects, the Sendai virus had to be removed from the cells by shifting the culture temperature from 37°C to 39°C over a period of five days. Temperature sensitive mutations ensure that host cells are cleared of the vectors and reprogramming factor genes completely (zero footprint) as shown in Figure 4.

Finally, a cell bank system was set up. Starting with a working cell bank (WCB), the master cell bank (MCB) consisting of 50 vials à 1 x10E6 cells/ml was generated and cryopreserved as described above.

This work was part of the published paper "GMP-compatible manufacturing of three iPS cell lines from human peripheral blood" by Haase et al., 2019, Stem Cell Research.

» Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Harder, Michael (Dr.), Corlife oHG, Hannover, Deutschland; Boretius, Susann (Prof. Dr.), Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen, Deutschland; Kaup, Franz-Joseph (Prof. Dr.), Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen, Deutschland; Braun, Armin (Prof. Dr.), ITEM, Hannover, ; Hoppe, Nils (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland; Eckardt, Dominik (Dr.), Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG, Bergisch-Gladbach, Deutschland; Knöbel, Sebastian (Dr.), Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG, Bergisch-Gladbach, Deutschland; Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Verbund CD20 CAR-TIME: CD20CAR transduzierte T-Zellen für die individualisierte Melanom-Therapie -TP: Herstellung Zellprodukte

» Project leader: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Arseniev, Lubomir (Dr.), Glienke, Wolfgang (Dr.); Funding: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), DLR Projektträger

From CARs to TRUCKs: Induction of a concerted anti-tumor immune response by engineered T-cells

» Project leader: Glienke, Wolfgang (Dr.); Funding: Deutsche Krebshilfe e.V

iCARE – Induced pluripotent stem cells for Clinically Applicable heart Repair

» Project leader: Ulrich Martin (Prof. Dr.); Funding: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), DLR Projektträger

i-MACnet – Genetically corrected iPSC-derived macrophages (i-MAC) for innovative gene therapeutic strategies

» Project leader: Thomas Moritz (Prof. Dr.); Funding: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), DLR Projektträger

Immuntherapie mit NK-Zellen mit bispezifischen Chimären Antigenrezeptoren zur Elimination von AML-Stammzellen. SFB 738/3, C10

» Project leader: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Funding: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Dual-specific targeted NK cells in combination with checkpoint inhibitors to improve anticancer effects against resistant HNSCC tumour and cancer stem cells

» Project leader: Klöß, Stephan (Dr.), Morgan, Michael (PD Dr.); Funding: Deutsche Krebshilfe e.V.

Immune Safety Avatar: nonclinical mimicking of the immune system effects of immunomodulatory therapies (imSAVAR)

» Project leader: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Funding: European Commission

Manufacturing of TUmour-REactive Natural Killer cells (MATURE-NK)

» Project leader: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Funding: European Commission - Marie Skłodowska-Curie Action

Impact of GRAFALON on antigen-specific T-cells

» Project leader: Glienke, Wolfgang (Dr.); Funding: Neovii Biotech GmbH

Induced dendritic cells against acute myeloid leukemia relapse and HCMV reactivation;

» Project leader: Stripecke, Renata; Funding: Else Kroener Fresenius Stiftung

SaxoCell "Cell and gene therapy"

» Project leader: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Funding: Clusters4Future, Federal Ministry of Education and Research (BMBF)

Clinical Trials

Compound/Study	Manufacturer/ Sponsor/ CRO/ Contact partner	IMP/ AM	Description	Task of the CTC	Status
MB-CART20.1	Miltenyi Biotec	IMP	CD20 CAR-T	Manufacturing	Initiated/ SOPs/ in progress
Epclusa®	Gilead Sciences/ MHH	IMP/ HepNet-acute HCV-V study	Pills (HCV)	Labelling Delivery	Initiated/ SOP
Flebogamma 5% DIF	Grifols/ EastHorn	IMP Study IG1104 (Post Polio)	Flebogamma 5% DIF) and placebo (0.9% NaCl	Manufacturing/ Delivery	Initiated/ SOP/ in progress
oNKord®	Glycostem Therapeutlcs BV/ Cato SMS	IMP Study WiNK	Off-the-shelf, ex vivo-cultured allogeneic NK cell preparation	Receipt Intermediate storage Delivery	Initiated/ SOP pending
gGK	ArtCline, Rostock	IMP	Human Granulocyte Concentrates	Manufacturing	Conclusion of contract
VPM1002-DE-3.07CoV (Eudract Nr. 2020-001675-33)	Vakzine Projekt Management GmbH	IMP	GMO S1 Vaccines (living attenuated mycobacteria)	Decontamination and disposal of GMO-contaminated materials (S1)	SOP, in progress

Originalpublikationen

Aleksandrova K, Leise J, Priesner C, Melk A, Kubaink F, Abken H, Hombach A, Aktas M, Essl M, Bürger I, Kaiser A, Rauser G, Jurk M, Goudeva L, Glienke W, Arseniev L, Esser R, Köhl U. Functionality and Cell Senescence of CD4/ CD8-Selected CD20 CAR T Cells Manufactured Using the Automated CliniMACS Prodigy® Platform. Transfus Med Hemother. 2019 Feb;46(1):47-54. doi: 10.1159/000495772. Epub 2019 Feb 4. PMID: 31244581; PMCID: PMC6558326.

Bitar M, Boettcher M, Boldt A, Hauck F, Köhl U, Liebert UG, Magg T, Schulz MS, Sack U. Flow cytometric measurement of STAT5 phosphorylation in CMV stimulated T Cells. Cytometry A. 2020 Dec 6. doi: 10.1002/cyto.a.24286. PMID: 33280233

Heilig CE, Badoglio M, Labopin M, Fröhling S, Secondino S, Heinz J, Nicolas-Virelizier E, Blaise D, Korenbaum C, Santoro A, Verbeek M, Krüger W, Siena S, Passweg JR, Di Nicola M, Rifón J, Dreger P, Koehl U, Chabannon C, Pedrazzoli P. Haematopoietic stem cell transplantation in adult soft-tissue sarcoma: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. ESMO Open. 2020 Oct;5(5):e000860. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000860. PMID: 33097652; PMCID: PMC7590345.

Müller S, Bexte T, Gebel V, Kalensee F, Stolzenberg E, Hartmann J, Koehl U, Schambach A, Wels WS, Modlich U, Ullrich E. High Cytotoxic Efficiency of Lentivirally and Alpharetrovirally Engineered CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cells Against Acute Lymphoblastic Leukemia. Front Immunol. 2020 Jan 24;10:3123. doi: 10.3389/fimmu.2019.03123. PMID: 32117200; PMCID: PMC7025537.

Nasr W, Fabian C, Arnold K, Köhl U, Sack U, Weiss R, Cross M, Hauschildt S. Nicotinamide Inhibits Self-renewal and Induces Granulocyte Differentiation of Multipotent Progenitor Cells. Stem Cell Rev Rep. 2020 Aug 13. doi: 10.1007/s12015-020-10019-4.

Sack U, Tarnok A, Preijers F, Köhl U, Na IK. Editorial: Modulation of Human Immune Parameters by Anticancer Therapies. Front Immunol. 2020 Dec 2;11:621556. doi: 10.3389/fimmu.2020.621556. PMID: 33343586; PMCID: PMC7738630.

Koehl Ulrike, Augustin Jens, Quaiser Andrea, Blaudszun André-René, Vucinic Vladan, Platzbecker Uwe, Aleksandrova Krasimira, Kebbel Kati, Schmiedeknecht Gerno, Fricke Stephan. Biotechnologische Innovationen im Bereich zellulärer Therapien CAR-T-Zellen als Beispiel für lebende Medikamente. Springer Forum 2020 · 35:316–322. https://doi.org/10.1007/s12312-020-00811-1.

Warnecke A, Harre J, Staecker H, Prenzler N, Strunk D, Couillard-Despres S, Romanelli P, Hollerweger J, Lassacher T, Auer D, Pachler K, Wietzorrek G, Köhl U, Lenarz T, Schallmoser K, Laner-Plamberger S, Falk CS, Rohde E, Gimona M. Extracellular vesicles from human multipotent stromal cells protect against hearing loss after noise trauma in vivo. Clin Transl Med. 2020. Dec;10(8):e262. doi: 10.1002/ctm2.262. PMID: 33377658.

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy. 2020 Aug 24:S1465-3249(20)30792-1. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.07.005.

Übersichtsarbeiten

Chauhan SKS, Koehl U, Kloess S. Harnessing NK Cell Checkpoint-Modulating Immunotherapies. Cancers (Basel) 2020;12(7):

Koehl U, Augustin J, Quaiser A, Blaudszun AR, Vucinic V, Platzbecker U, Aleksandrova K, Kebbel K, Schmiedeknecht G, Fricke S. Biotechnologische Innovationen im Bereich zellulärer Therapien. Forum 2020;35(4):316-322

Klöß S, Dehmel S, Braun A, Parnham MJ, Köhl U, Schiffmann S. From Cancer to Immune-Mediated Diseases and Tolerance Induction: Lessons Learned From Immune Oncology and Classical Anti-cancer Treatment. Front Immunol. 2020 Jul 8;11:1423. doi: 10.3389/fimmu.2020.01423. eCollection 2020.

Quaiser A, Arseniev L, Koehl U. CAR-NK-Zellen im Einsatz der Immunonkologie. Trillium Immunologie 2020;4(4):

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Köhl, Ulrike (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutschland, Mitglied; Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland, Mitglied; DFG-Exzellenzclusters „Rebirth – Regenerative Medizin", Deutschland, Vorstandsmitglied; European Bone Marrow Transplantation (EBMT), Spanien,

Mitglied; Frontiers Immunology, Schweiz, Co-Editor; – Mitglied ; Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), Deutschland, Mitglied; Mitglied; H2020-MSCA-ITN-MATURE-NK, Deutschland, Vorsitzende/r; imSAVAR, Deutschland, Vorsitzende/r; Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation (IFB-Tx), Deutschland, Leitung; International Society for Cellular Therapy (ISCT), Kanada, Mitglied; Pädiatr. Arbeitsg. für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, Deutschland, Mitglied; SFB738 „Konventionelle und innovative Transplantate", Deutschland, Vorstandsmitglied; Verein Hilfe für Krebskranke Kinder Frankfurt, Deutschland, Mitglied; Verein Knochenmarktransplantation / Gentherapie Frankfurt, Deutschland, Beirat; Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH); Verein Hilfe für Krebskranke Kinder Frankfurt

Transplantationsimmunologie

Direktor: Prof. Dr. Christine Falk

Tel.: 0511-532 9745 • E-Mail: Falk.Christine@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-transplantationsimmunologie

Keywords: Immunologie, Transplantationsimmunologie, Tumorimmunologie, Infektionsimmunologie, COVID-19, NK-Zellen, T-Zellen, Zytokine, Chemokine, Mikroenvironment

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte des Instituts für Transplantationsimmunologie sind neben der Organtransplantation auch Infektions- und Tumorimmunologie. Die immunologischen Fragestellungen in der Organtransplantation drehen sich um den Ischämie/Reperfusionsschaden, frühe akute, sowie chronische Abstoßungen sowie chronische Dysfunktion als Folge organspezifischer Umbauprozesse. In enger Zusammenarbeit mit der HTTG und dem Transplantationszentrum untersuchen wir die immunologischen Veränderungen vor allem bei Lungen-, Herz-, Nieren- und Lebertransplantationen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Chimerismus nach Lungentransplantation, der sich in den ersten Wochen durch zirkulierende Spender-T- und NK-Zellen im Empfängerblut auszeichnet. Die Mechanismen dieses Chimerismus in Bezug auf die immunologische Balance zwischen Toleranz und Abstoßung werden derzeit intensiv beforscht, auch vor dem Hintergrund des einzigartigen T- und NK-Zellrepertoires der Lunge. Inwieweit dieser Chimerismus sich auch auf die Ausbildung sog. Spender-HLA-spezifischer Antikörper (DSAs) und das B-Zell-Repertoire auswirkt, ist ebenfalls Teil unserer Analysen. Außerdem untersuchen wir, welche Rolle das Zytokinmuster nach Lungen- bzw. Herztransplantation spielt, wobei die Konditionierung der Organe während der ex situ-phase eine wichtige regulatorische Funktion besitzt. Die enge Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie erlaubt uns an explantiertem Lungengewebe das pulmonale Immunrepertoire im terminalen Organversagen zu bestimmen und dies gibt uns auch die einzigartige Gelegenheit für einen direkten Vergleich zwischen terminalem Organversagen der Lunge und den tumor-bedingten Veränderungen im kleinzelligen Bronchialkarzinom. Speziell die gewebeständigen T- und NK-Zellen sind sowohl auf Einzel-Zell-mRNA-Transkriptomebene, als auch auf funktioneller Ebene im Tumorgewebe drastisch verändert. Diese vergleichenden Analysen im humanen System sind die Grundlage für die Identifikation neuer therapeutischer Ansätze, z.B. weiterer sog. Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

In der Corona-Pandemie haben wir in enger Zusammenarbeit mit der Pneumologie und der dort angesiedelten Long-COVID-Ambulanz sowohl schwere COVID-19-Verläufe auf den MHH Intensivstationen bzgl. der drastischen Veränderungen der angeborenen und adaptiven Immunzellen untersucht, als auch das Zytokinmilieu und den Endothelschaden im Plasma. Interessanterweise scheinen sich diese Veränderungen nach SARS-CoV-2 Infektion bei einigen Long-COVID-Patienten/Innen auch nach Monaten noch nicht wieder zu normalisieren und sind daher möglicherweise an der Long-COVID-Pathophysiologie beteiligt. Diese Zusammenhänge und die gravierenden Unterschiede zu einer Spike-basierten Impfung untersuchen wir natürlich auch mit Blick auf die organtransplantierten und onkologischen Patienten/Innen, um deren schwache Impfantwort gezielt verbessern zu können. Die COVID-Projekte sind damit eng mit den anderen Forschungsprojekten verknüpft und schließen auch an ein CMV-Vakzinierungsprojekt an, das in der FOR2830 zusammen mit Martin Messerle bearbeitet wird. Hier geht es um innovative Strategien, um mit mutierten CMV-Varianten einerseits eine NK-zellvermittelte Attenuierung von CMV zu erreichen und andererseits spezifische T-Zellantworten als immunologisches Gedächtnis

zu forcieren. Diese infektiologischen Projekte sind auch für die Organtransplantation von großer Bedeutung.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

DZIF MD Programme, TI 07.003
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

DZIF, TTU 07.913_00: Joint Immunomonitoring of Sars-CoV-2/COVID-19 patients
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

Exploring lung cancer tumour myeloid diversity through single cell RNAseq
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: MedImmune Limited

Geschlecht-Macht-Wissen in der Transplantation
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

ImProVIT - Transforming big data into knowledge: for deep immunoprofiling in vaccination, infectious deseases and transplantation
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

DFG_FOR2830_TP07 CMV Vaccine
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Populationsstruktur myeloider Zellen in gesundem und erkrankten humanen Lungengewebe
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

The dynamics of NK and T cell subsets early after heart transplantation and their correlation to allograft function and biopsy-proven rejection
» Projektleitung: Kühne, Jenny Franziska (Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Towards better understanding and manipulation of tissue-resident and lymphocytes in human lung tissue and lung-draining lymph nodes during end-stage lung diseases
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

TTU 07.808: Host biomarkers of infection control: Mechanisms of host infection control in immunosuppressed and infectionprone in dividuals (ehemals TTU 07.801)
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

Cytokine Patterns in Ex vivo Lung Perfusion in Humans and Pigs
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Förderung: TransMedics, Inc.

Originalpublikationen

Abdissa K, Ruangkiattikul N, Ahrend W, Nerlich A, Beineke A, Laarmann K, Janze N, Lobermeyer U, Suwandi A, Falk C, Schleicher U, Weiss S, Bogdan C, Goethe R. Relevance of inducible nitric oxide synthase for immune control of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection in mice. Virulence 2020;11(1):465-481

Bonaguro L, Köhne M, Schmidleithner L, Schulte-Schrepping J, Warnat-Herresthal S, Horne A, Kern P, Günther P, Ter Horst R, Jaeger M, Rahmouni S, Georges M, Falk CS, Li Y, Mass E, Beyer M, Joosten LAB, Netea MG, Ulas T, Schultze JL, Aschenbrenner AC. CRELD1 modulates homeostasis of the immune system in mice and humans. Nat.Immunol. 2020;21(12):1517-1527

Bonifacius A, Goldmann O, Floess S, Holtfreter S, Robert PA, Nordengrün M, Kruse F, Lochner M, Falk CS, Schmitz I, Bröker BM, Medi-

na E, Huehn J. Staphylococcus aureus Alpha-Toxin Limits Type 1 While Fostering Type 3 Immune Responses. Front.Immunol. 2020;11:1579

Felgner S, Spöring I, Pawar V, Kocijancic D, Preusse M, Falk C, Rohde M, Häussler S, Weiss S, Erhardt M. The immunogenic potential of bacterial flagella for Salmonella-mediated tumor therapy. Int.J.Cancer 2020;147(2):448-460

Hauser IA, Marx S, Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, Witzke O, Lehner F, Schiedel C, Porstner M, Thaiss F, Neudörfl C, Falk CS, Nashan B, Sester M. Effect of everolimus-based drug regimens on CMV-specific T-cell functionality after renal transplantation: 12-month ATHENA subcohort-study results. Eur.J.Immunol. 2021;51(4):943-955

Ingendoh-Tsakmakidis A, Eberhard J, Falk CS, Stiesch M, Winkel A. In Vitro Effects of Streptococcus oralis Biofilm on Peri-Implant Soft Tissue Cells. Cells 2020;9(5):

Iske J, Seyda M, Heinbokel T, Maenosono R, Minami K, Nian Y, Quante M, Falk CS, Azuma H, Martin F, Passos JF, Niemann CU, Tchkonia T, Kirkland JL, Elkhal A, Tullius SG. Senolytics prevent mt-DNA-induced inflammation and promote the survival of aged organs following transplantation. Nat.Commun. 2020;11(1):4289

Ius F, Müller C, Sommer W, Verboom M, Hallensleben M, Salman J, Siemeni T, Kühn C, Avsar M, Bobylev D, Poyanmehr R, Erdfelder C, Böthig D, Carlens J, Bayir L, Hansen G, Blasczyk R, Falk C, Tecklenburg A, Haverich A, Tudorache I, Schwerk N, Warnecke G. Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol. Pediatr.Pulmonol. 2020;55(3):754-764

Ius F, Salman J, Knoefel AK, Sommer W, Nakagiri T, Verboom M, Siemeni T, Poyanmehr R, Bobylev D, Kuehn C, Avsar M, Erdfelder C, Hallensleben M, Boethig D, Hecker H, Schwerk N, Mueller C, Welte T, Falk C, Preissler G, Haverich A, Tudorache I, Warnecke G. Increased frequency of CD4(+) CD25(high) CD127(low) T cells early after lung transplant is associated with improved graft survival - a retrospective study. Transpl.Int. 2020;33(5):503-516

Janciauskiene S, Royer PJ, Fuge J, Wrenger S, Chorostowska-Wynimko J, Falk C, Welte T, Reynaud-Gaubert M, Roux A, Tissot A, Magnan A. Plasma Acute Phase Proteins as Predictors of Chronic Lung Allograft Dysfunction in Lung Transplant Recipients J Inflamm Res 2020;13:1021-1028

Kühne JF, Neudörfl C, Beushausen K, Keil J, Malysheva S, Wandrer F, Haller H, Messerle M, Blume C, Neuenhahn M, Schlott F, Hammerschmidt W, Zeidler R, Falk CS. Differential effects of Belatacept on virus-specific memory versus de novo allo-specific T cell responses of kidney transplant recipients and healthy donors. Transpl.Immunol. 2020;61:101291

Mikolai C, Kommerein N, Ingendoh-Tsakmakidis A, Winkel A, Falk CS, Stiesch M. Early host-microbe interaction in a peri-implant oral mucosa-biofilm model. Cell.Microbiol. 2020;22(8):e13209

Niehaus CE, Strunz B, Cornillet M, Falk CS, Schnieders A, Maasoumy B, Hardtke S, Manns MP, Rm Kraft A, Björkström NK, Cornberg M. MAIT cells are enriched and highly functional in ascites of patients with decompensated liver cirrhosis. Hepatology 2020;72(4):1378-1393

Nikolouli E, Elfaki Y, Herppich S, Schelmbauer C, Delacher M, Falk C, Mufazalov IA, Waisman A, Feuerer M, Huehn J. Recirculating IL-1R2(+) Tregs fine-tune intrathymic Treg development under inflammatory conditions. Cellular&Molecular Immunology 2021;18(1):182-193

Ricke-Hoch M, Hoes MF, Pfeffer TJ, Schlothauer S, Nonhoff J, Haidari S, Bomer N, Scherr M, Stapel B, Stelling E, Kiyan Y, Falk C, Haghikia A, Binah O, Arany Z, Thum T, Bauersachs J, van der Meer P, Hilfiker-Kleiner D. In peripartum cardiomyopathy plasminogen activator inhibitor-1 is a potential new biomarker with controversial roles. Cardiovasc.Res. 2020;116(11):1875-1886

Schimmel K, Stojanovic SD, Huang CK, Jung M, Meyer MH, Xiao K, Grote-Levi L, Bär C, Pfanne A, Mitzka S, Just A, Geffers R, Bock K, Kenneweg F, Kleemiss F, Falk CS, Fiedler J, Thum T. Combined high-throughput library screening and next generation RNA sequencing uncover microRNAs controlling human cardiac fibroblast biology. J.Mol.Cell.Cardiol. 2020;150:91-100

Sens J, Hoffmann D, Lange L, Vollmer Barbosa P, Morgan MA, Falk C, Schambach A. Knock-out iPSCs for disease and therapy modeling of IL-10 associated primary immunodeficiencies. Hum.Gene Ther. 2021;32(1-2):77-95

Stahl K, Schmidt BMW, Hoeper MM, Skripuletz T, Möhn N, Beutel G, Eder M, Welte T, Ganser A, Falk CS, Koenecke C, David S. Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. J.Crit.Care 2020;57:124-129

Stauss RD, Grosse GM, Neubert L, Falk CS, Jonigk D, Kühnel MP, Gabriel MM, Schuppner R, Lichtinghagen R, Wilhelmi M, Weissenborn K, Schrimpf C. Distinct systemic cytokine networks in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Sci.Rep. 2020;10(1):21963

Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-Lopez C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL, HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat.Med. 2020;26(5):681-687

Tucker, Chaffin M, Bedi, Jr, Papangeli I, Akkad, Arduini A, Hayat S, Eraslan G, Muus C, Bhattacharyya, Stegmann, Human CALBN, Margulies, Ellinor, Human CALBNCM. Myocyte-Specific Upregulation of ACE2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2-Mediated Myocarditis. Circulation 2020;142(7):708-710

Warnecke A, Harre J, Staecker H, Prenzler N, Strunk D, Couillard-Despres S, Romanelli P, Hollerweger J, Lassacher T, Auer D, Pachler K, Wietzorrek G, Köhl U, Lenarz T, Schallmoser K, Laner-Plamberger S, Falk CS, Rohde E, Gimona M. Extracellular vesicles from human multipotent stromal cells protect against hearing loss after noise trauma in vivo. Clin.Transl.Med. 2020;10(8):e262

Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, Cao Y, Yousif AS, Bals J, Hauser BM, Feldman J, Muus C, Wadsworth MH2, Kazer SW, Hughes TK, Doran B, Gatter GJ, Vukovic M, Taliaferro F, Mead BE, Guo Z, Wang JP, Gras D, Plaisant M, Ansari M, Angelidis I, Adler H, Sucre JMS, Taylor CJ, Lin B, Waghray A, Mitsialis V, Dwyer DF, Buchheit KM, Boyce JA, Barrett NA, Laidlaw TM, Carroll SL, Colonna L, Tkachev V, Peterson CW, Yu A, Zheng HB, Gideon HP, Winchell CG, Lin PL, Bingle CD, Snapper SB, Kropski JA, Theis FJ, Schiller HB, Zaragosi LE, Barbry P, Leslie A, Kiem HP, Flynn JL, Fortune SM, Berger B, Finberg RW, Kean LS, Garber M, Schmidt AG, Lingwood D, Shalek AK, Ordovas-Montanes J, HCA Lung Biological Network.Electronic address: lung-network@humancellatlas.org, Lung Biological Network HCA. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. Cell 2020;181(5):1016

Übersichtsarbeiten

Osier F, Ting JPY, Fraser J, Lambrecht BN, Romano M, Gazzinelli RT, Bortoluci KR, Zamboni DS, Akbar AN, Evans J, Brown DE, Patel KD, Wu Y, Perez AB, Perez O, Kamradt T, Falk C, Barda-Saad M, Ariel A, Santoni A, Annunziato F, Cassatella MA, Kiyono H, Chereshnev V, Dieye A, Mbow M, Mbengue B, Niang MDS, Suchard M. The global response to the COVID-19 pandemic: how have immunology societies contributed?. Nat.Rev.Immunol. 2020;20(10):594-602

Abstracts

2020 wurden 6 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bellmàs Sanz R (Dr. rer. nat. M.Sc.): Lymphocyte dynamics and role of tissue-resident T and NK cells in lung transplantation and disease.

Egelkamp J (Dr. med.): The role of back signaling in tubular epithelial cells through HLA class I molecules and TNK cell receptor ligands for kidney transplantation.

Seyda M (Dr. med.): Amplified pulmonary NK cell receptors are conferred to lung recipients and affected by cold preservation.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Falk, Christine (Prof. Dr.): CCC-N Vorstand, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; Deutsche Krebshilfe e.V., DKH, Beirat, Deutschland; Editorial Board EJI European Journal of Immunology, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Fachausschuss Grundlagen und kliniknahe Forschung, Deutsche Krebshilfe e.V., DKH, Deutschland, Mitglied; Hochschulrat, Leibniz Universität Hannover, Deutschland, Gutachter/in; Jurymitglied, Erwin-Schrödinger-Preis, Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V., Deutschland; Steering Committee, REBIRTH Area A, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; Steering Committee (SSC), DZIF - Transplant Cohort Scientific, Deutschland; Vetrauensdozentin der DFG an der MHH, Deutschland

Medizinische Hochschule
Hannover

Schwerpunktprogramme

Exzellenzcluster: Hearing4All

Modelle, Technologien und Lösungsansätze für Diagnostik, Wiederherstellung und Unterstützung des Hörens

Sprecher: Prof. Dr. Thomas Lenarz
Tel.: 0511-532 9194 • E-Mail: stein.johannes@mh-hannover.de • www.hearing4all.eu

Forschungsprofil

Schwerhörigkeit ist eine echte Volkskrankheit. In Deutschland sind über die gesamte Bevölkerung ca. 17 % betroffen, im Alter über 65 Jahren ca. 50 %. Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung wird sich das Problem in Zukunft weiter verschärfen.

Das Exzellenzcluster Hearing4All adressiert in seiner zweiten Förderperiode (2019 bis 2025) alle Arten von Hörstörungen unterschiedlicher Schweregrade und widmet sich einerseits den grundlegenden Fragestellungen zum besseren Verständnis der Schwerhörigkeit und andererseits der Entwicklung technologischer Lösungen. Hierzu gliedert sich die Forschung in vier große Forschungsstränge (Abb. 1), die sogenannten Research Threads, die eng miteinander verwoben die Hörforschung vorantreiben und zu echten Verbesserungen für die Betroffenen führen sollen. Ein zentrales Leitmotiv ist die individualisierte auditorische Präzisionsmedizin (Abb. 2)

Forschungsstrang I
zielt darauf ab, neuronale Korrelate von Hörverlust im sich entwickelnden und alternden Gehirn zu identifizieren. Auditive Defizite werden in einem vergleichenden Ansatz auf strukturelle, molekulare und funktionelle Veränderungen zurückgeführt. Dabei werden schwerpunktmäßig drei Themenfelder betrachtet, die für die Diagnostik und Behandlung mit Hörgeräten besonders wichtig sind: i) Hören in komplexen Umgebungen mit mehreren



Abb. 1: Die vier Forschungsstränge in Hearing4All

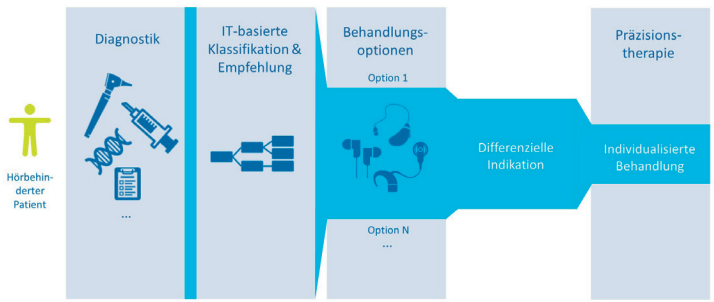


Abb. 2: IT-Basierte Präzisionsmedizin

Quellen, ii) Plastizität als kompensatorische Funktion bei Hörschäden und iii) Interaktion zwischen Hören und Kognition in jungen und alten Jahren. Zur Erforschung dieser Themen steht ein breites Spektrum experimenteller Ansätze und Techniken zur Verfügung, um zum einen über Tiermodelle (pharmakologische, genetische und optogenetische Manipulationen, elektrophysiologische Ableitungen, hochauflösende Neuroanatomie, physiologische Modellierung), zum anderen über Studien am Menschen (fNIRS, EEG, fMRI, MEG, PET, modellgestützte Vorhersage der Sprachverarbeitung) neue Erkenntnisse zu erlangen.

Forschungsstrang II

Der Forschungsstrag verfolgt die Entwicklung daten- und modellgestützter Methoden, die es Betroffenen ermöglichen sollen, Hörtests und die Anpassung von Hörgeräten selbst vorzunehmen. Dabei soll unter Nutzung vorhandener und künftiger klinischer Daten beider Standorte ein geeigneter, umfangreicher audiologischer Datenpool geschaffen werden, um mögliche Zusammenhänge zwischen audiologischen Screening-, Diagnose- und Hörgeräte-Nutzenparametern zu quantifizieren und damit die in Hearing4all entwickelten auditiven Modellvorhersagen zu überprüfen. Ziel ist es, durch maschinelle Lerntechniken mit probabilistischen (Bayes'schen) Ansätzen aus einem unvollständigen und fehleranfälligen individuellen Diagnosedatensatz nicht nur eine mögliche Diagnose, sondern auch Behandlungsoptionen abzuleiten und den damit verbundenen Nutzen mit möglichst geringer Unsicherheit vorherzusagen.

Forschungsstrang III

Der Forschungsstrag konzentriert sich auf die Entwicklung neuer Technologien und Methoden zur Verbesserung von Diagnostik, Hörimplantaten und medizinischer Behandlung. Er folgt der Vision einer auditiven Präzisionsmedizin und hat folgende Ziele: (i) Diagnostik, die die individuellen Besonderheiten und die Ätiologie des Hörverlusts besser aufklärt, (ii) neuartige Hörimplantate mit verbesserter künstlicher Hörleistung und (iii) fortschrittliche Implantate, die pharmakologische und biologische Behandlungen mit der Implantattechnologie kombinieren, um die Integration des Implantats in seine biologische Umgebung aus biologischer Sicht zu verbessern (Verringerung von Entzündungen, Fibrose, Neuroprotektion, verbesserte Elektroden-Nerven-Schnittstelle).

Forschungsstrang IV

Der Forschungsstrag zielt auf die Entwicklung einer bahnbrechenden neuen Hörgerätetechnologie durch innovative Sensor- und Stimulationsprinzipien ab. Hierzu erfolgt eine

gemeinsame Entwicklung von Hardware, Software und Algorithmen sowie eine individualisierte Systemintegration. Es werden Konzepte aus RT II und RT III aufgegriffen und in Demonstratoren überführt. Unter anderem verfolgt RT IV die Entwicklung von Closed-Loop-Konzepten, die eine Kombination aus akustischen und biologischen Signalen zur Geräteanpassung nutzen und dabei das gesamte Spektrum akustischer, elektrischer und alternativer Stimulationsarten einschließlich beliebiger Kombinationen davon abdecken. Zu diesem Zweck wird eine vielseitige Softwareplattform für die Signalverarbeitung entwickelt, um Prototypensysteme mit verschiedenen standardmäßigen und speziellen Ultra-Low-Power-Verarbeitungs-, Erfassungs- und Stimulationshardware-Systemen zu implementieren. Dies ermöglicht die Entwicklung und Evaluierung von Hörgeräten für verschiedene Patienten- und Nutzergruppen - sowohl im Labor als auch in klinischen Umgebungen - und die Demonstration der Technologie zum Zwecke ihrer Verbreitung in Industrie und Kliniken.

Strukturelle Einrichtungen im Exzellenzcluster

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 Doktortitel in den Naturwissenschaften, den Ingenieurwissenschaften oder einen kombinierten medizinisch-naturwissenschaftlichen Doktortitel anzustreben. Darüber hinaus werden neue PhD- und Postdoc-Programme entwickelt, die den Anforderungen dieses vielschichtigen, interdisziplinären Forschungsfeldes gerecht werden. Besonders hervorzuheben ist die multidisziplinäre Struktur der JRA, die den Nachwuchswissenschaftlern aus unterschiedlichsten Fachgebieten (Physik, Chemie, Biologie, Maschinenbau, Elektrotechnik, Psycholgie, ...) die Möglichkeit bietet, unterschiedliche fachliche Perspektiven auf Medizin, Hörforschung und Biomedizintechnik kennenzulernen. Hervorzuheben ist auch ein Clinical-Scientist-Programm, dass Ärzten die Möglichkeit einer temporären Freistellung von klinischen Verpflichtungen bietet, um sich intensiver der Wissenschaft widmen zu können.

Translational Research Centre

Das Translational Research Centre (TRC) koordiniert die Aktivitäten des Clusters in Bezug auf den Erkenntnistransfer und die Translation der Ergebnisse in die klinische Anwendung. Es ist eng vernetzt mit der Öffentlichkeitsarbeit des Clusters. Das Aufgabenspektrum beinhaltet Verhandlungen über Nutzungsrechte, Initiierung und Koordination von Auftragsforschungsprojekten mit der Industrie sowie Repräsentationen auf Messen und Kongressen.

Beteiligte Partner

Das Exzellenzcluster ist ein Forschungsverbund der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, der Leibniz Universität Hannover und der Medizinischen Hochschule Hannover. An der MHH sind neben der HNO-Klinik mit ihren Forschungsgruppen im Deutschen Hörzentrum (DHZ) und im NIFE die Klinik für Neurochirurgie sowie die Klinik für Nuklearmedizin mit leitenden Forschern unmittelbar im Exzellenzcluster vertreten. Darüber hinus gibt es clusterbezogene fachliche Kooperationen mit verschiedenen anderen Instituten der MHH, z.B. der Humangenetik, der Toxikologie und der Biobank.

Zahlen und Fakten

Der Exzellenzcluster Hearing4all wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit insgesamt ca. 55 Mio. Euro über sieben Jahre gefördert. Davon entfallen auf die MHH knapp 19. Mio Euro.Während in der ersten Förderperiode (2012 – 2018) drei unbefristete W2 Professuren geschaffen wurden und im Nachgang eine W1-Professur in eine unbefristete W2-Professur übergeleitet wurde, soll nun in der zweiten Förderperiode eine zunächst befristete W2-Professur für "Biologische Therapien des Innenohres" geschaffen werden mit der Option einer späteren Entfristung.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Teilautomatisierte Elektrodeninsertion

Ziel des Projektes ist die Verbesserung der Elektrodeninsertion in die Cochlea, um das Risiko einer möglichen Schädigung von Innenohrstrukturen zu reduzieren und das Restgehör zu erhalten. Hierzu entwiclkelt die HNO im Rahmen des Exzellenzclusters Hearing4all und anderer Projekte einen intraoperativer Kraftsensor und einen teilautomatischen mechanischen Antrieb für das Einführen des Elektrodenarrays. Durch die teilautomatische Einführung des Elektrodenarrays sollen niedrigere Einführungsgeschwindigkeiten und somit eine sanftere Einführung im Vergleich zu konventionellen manuellen Verfahren erreicht werden.

Ein wichtiges Tool im Gesamtkonzept der teilautomatisierten Elektrodeninsertion ist ein intraoperativer Kraftsensor, der die Kräfte beim Einführen der Elektrode misst und bei Überschreiten eines Schwellwerts den Vorschub stoppt. Hierzu wurde ein erster (nicht voll funktionsfähiger) Prototyp entworfen und mit Hilfe der 3D-Drucktechnologie hergestellt. Erste vorläufige Handhabungstests wurden durchgeführt, um chirurgisches Feedback zum Gesamtdesign (Größe, Form, Ergonomie) zu erhalten. Ein erstes Konzept für den sterilen





Abb. 1: Prototyp des intraoperativen Kraftsensors

Einsatz im OP wurde entwickelt und mit erfahrenen CI-Chirurgen diskutiert.

Ferner wurde ein erster Prototyp eines Einführungswerkzeugs entworfen und hergestellt, das sich in ein teilautomatisches Elektroden-Insertionsverfahren integrieren lässt. Der sogenannte Cochlea-Hydro-Drive (CHD) funktioniert dabei ähnlich einer umgedrehten Spritze, wobei über die Srömungsgeschwindigkeit des Wasserstroms die Geschwindigkeit des Stempels justiert werden kann. Die anfängliche Evaluierung des Prototyps umfasste das Testen der Vorwärtsbewegung bei verschiedenen Geschwindigkeiten, das Einführen der Elektroden in ein künstliches Cochlea-Modell mit Kraftaufzeichnung und die Evaluierung der Handhabung, Fixierung und Positionierung des Geräts an anatomischen Präparaten. Erste Tests des Einführwerkzeugs ergaben keine ernsthaften Komplikationen, die der ursprünglichen Designspezifikation widersprechen würden.



Abb. 2: Evaluation des Cochlear-Hydro-Drives an einem anatomischen Präparat.

MHH-interne regulatorische Prozesse wurden angestoßen, um eine künftige In-House-Fertigung (in der MHH) im Einklang mit der Medizinprodukterichtlinie der EU zu ermöglichen Der erste klinische Einsatz ist in 2022 geplant.

Exzellenzcluster: RESIST

Resolving Infection Susceptibility

Sprecher: Prof. Dr. Thomas Friedrich Schulz
Stellvertr. Sprecher: Prof. Dr. Reinhold Förster
Stellvertr. Sprecher: Prof. Dr. Gesine Hansen
Tel.: 0511/532-4107 • E-Mail: RESIST@mh-hannover.de • www.RESIST-cluster.de

Keyword: Infektionsforschung

Forschungsprofil

RESIST (Resolving Infection Susceptibility) ist ein von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2019 geförderter Exzellenzcluster. Sprecher ist Prof. Dr. Thomas F. Schulz, Leiter des Instituts für Virologie der MHH.

Ziel des Exzellenzclusters ist es, durch interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen in RESIST tätigen Teams, besonders anfällige Menschen besser vor viralen und bakteriellen Infektionen zu schützen. RESIST will bessere Prävention, Diagnosen und Therapien bei Infektionen ermöglichen – beispielsweise für Neugeborene, Seniorinnen und Senioren sowie Menschen mit einer angeborenen Immunschwäche sowie Personen, deren Immunsystem aus therapeutischen Gründen gedämpft wird.

RESIST besteht aus mehr als 50 Forscherinnen und Forschern sowie ihren Teams, verteilt auf die Fachgebiete Virologie, Immunologie und Mikrobiologie ebenso wie Biochemie, Strukturbiologie, Bioinformatik und Genetik. Unter den forschenden Projektleiterinnen und Projektleitern sind auch in der Klinik tätige Ärztinnen und Ärzte vertreten. So erschafft RESIST eine Verbindung zwischen Grundlagenforschung und Klinik. RESIST-

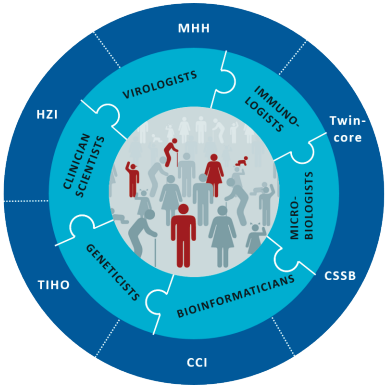


Abb. 1: RESIST Konsortium

Forschende arbeiten in fünf Partner-Institutionen der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), dem Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung TWINCORE, dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) Braunschweig, dem Centre for Structural Systems Biology (CSSB) Hamburg, dem Centrum für Chronische Immundefizienz

(CCI) Freiburg und der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo).

Die so geschaffene exzellente interdisziplinäre Forschungsinfrastruktur verteilt sich auf 23 Projekte. Dabei werden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler durch vier weitere kooperierende Institutionen unterstützt (CiiM, CRC, DZL, DZIF). Das Zentrum von RESIST ist in der MHH verankert.

Im Fokus der Forschung stehen die Themen „Genetische Faktoren von Abwehrschwächen", „Entwicklung und Anpassung der Immunantwort", „Mikrobielle Lebensgemeinschaften" sowie „Viruspersistenz". Das Forschungsprogramm gründet ebenfalls auf zahlreichen, bereits bestehenden Patientenkohorten und wird gezielt von RESIST durch den Aufbau von eigenen Kohorten erweitert. Dabei konzentriert sich RESIST auf Erreger, die von hoher gesundheitspolitische Relevanz sind und bei unterschiedlich bedingten

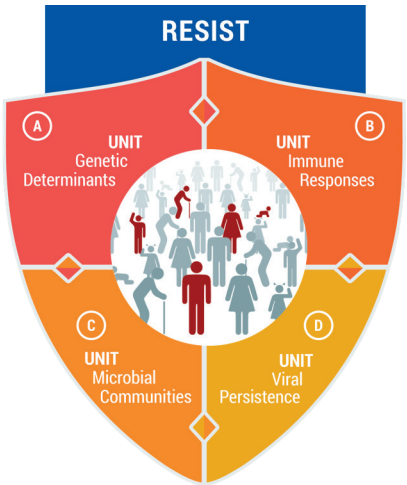


Abb. 2: RESIST Forschungsprogramm

Immunschwächen eine wichtige Rolle spielen. Dies sind unter anderem RSV, welches bei Kleinkindern lebensgefährliche Atemwegsinfektionen verursachen kann, Influenzaviren, die vor allem älteren Erwachsenen schaden können, und Hepatitis B und C auslösende Viren (HBV, HCV). Auch die Lungenentzündungen hervorrufenden Bakterien Pseudomonas aeruginosa werden erforscht, ebenso wie Varizella-Zoster- und Herpes-Simplex-Viren (VZV, HSV1), schädliche Mikrobiom-Komponenten, Zytomegalie-Viren (HCMV) und das Kaposi Sarkom-assoziierte Herpesvirus (KSHV). Seit 2020 bearbeiten RESIST Forscher auch mehrere Projekte um das Coronavirus SARS-CoV-2.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert RESIST im Rahmen der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder von 2019 bis 2025 mit insgesamt rund 32 Millionen Euro.

Die RESIST-Forschung ist in vier Projektbereiche aufgeteilt:

Im Bereich A sind alle Vorhaben zusammengefasst, die sich um die Gene drehen: Sie gehen der Frage nach, welche Rolle das menschliche Erbgut bei der Infektanfälligkeit spielt. Im Bereich B dreht sich alles um das Immunsystem des Menschen und um die Frage, warum manche Menschen besonders anfällig für Infektionen mit Krankheitserregern sind, beispielsweise Neugeborene.

In den Bereichen C und D werden die Bakterien und Viren erforscht: Wie schaffen sie es, im Körper zu persistieren und dort chronische Infektionen zu verursachen – beispielsweise in Lunge, Leber und auf Implantaten?

Bereich A: Genetische Faktoren von Abwehrschwächen

Im Bereich A werden genetische Determinanten bei Infektionszuszeptibilität untersucht. Dabei sollen genetische Faktoren entdeckt werden, die den Verlauf einer Infektionserkrankung, zum Beispiel bei Infektion mit RS-Viren bei Kleinkindern oder Infektionen mit Herpes- und Varizella-Zoster-Viren, kontrollieren. Des Weiteren werden in dem Bereich auch genetischen Ursachen von schweren angeborenen Immundefekten untersucht. Mit

diesen Projekten soll langfristig eine Basis für neue diagnostische Verfahren bei individuellen Infektionserkrankungen gelegt werden.

Forschungsgruppen: A1-A4 und neue Professur Stellen

Projekt A1 - Genetische Determinanten schwerer Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) bei Kleinkindern

» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.)

Projekt A2 - Infektionsprädisposition bei primären Immundefekten

» Projektleitung: Grimbacher, Bodo (Prof. Dr.), Illig, Thomas (Prof. Dr.), Schmidt, Reinhold (Prof. Dr.), Steinemann, Doris (Prof. Dr.)

Projekt A3 - Identifizierung und Charakterisierung von prädisponierenden Faktoren für VZV Latenzentwicklung und klinischen Verlauf

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.), Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Werfel, Thomas (Prof. Dr.), Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.)

Projekt A4 - Genetische Disposition für schwere Herpes-Infektionen bei atopischer Dermatitis

» Projektleitung: Höglinger, Günter (Prof. Dr.), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Werfel, Thomas (Prof. Dr.), Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.)

Professur für Integrative Virus-Wirts-Bioinformatik

Lauber, Chris (Prof. Dr.)

Professur für Genetik der Immundysregulation

Proietti, Michele (Prof. Dr.)

Bereich B: Entwicklung und Anpassung der Immunantwort

Im Bereich B wird der Frage nachgegangen, wir die Variabilität der Immunantwort sich auf die Infektanfälligkeit bei suszeptiblen Individuen auswirkt. Das Ziel ist es unter anderem zu verstehen, wie das neonatale Immunsystem beim Abwehren von Infektion von der Zusammensetzung der körpereigenen Mikrobiota beeinflusst wird. Das Zusammenwirken des Immunsystems mit dem intestinalen Mikrobiom wird auch in Bezug auf andere Erkrankungen wie Spondyloarthritiden bei Erwachsenen untersucht. Bei älteren Menschen sollen zelluläre und molekulare Mechanismen der Immunoseneszenz entdeckt werden. Auch der Frage, warum bei dieser Altersgruppe Impfungen oft nur eine schwache Wirkung haben, wird in diesem Bereich nachgegangen. Die Ergebnisse sollen der zukünftigen Entwicklung von neuen Impfstoffen und innovativen Therapien dienen.

Forschungsgruppen: B1 – B12 und neue Professur Stellen

Projekt B1 - Einfluss des Mikrobioms auf die Entwicklung des Immunsystems frühgeborener Kinder und ihre Anfälligkeit für respiratorische und septische Erkrankungen

» Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Strowig, Till (Prof. Dr.), Viemann, Dorothee (Prof. Dr.)

Projekt B2 - Das Mikrobiom - ein Auslöser bei Arthritis? Verknüpfung von Veränderungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota mit der Entwicklung von Autoantikörpern

» Projektleitung: McHardy, Alice (Prof. Dr.), Strowig, Till (Prof. Dr.), Witte, Torsten (Prof. Dr.)

Projekt B3 - Einfluss des Mikrobioms auf die Entwicklung des Immunzellrezeptor-Repertoires frühgeborener Kinder
» Projektleitung: Ravens, Sarina (Prof. Dr.), Viemann, Dorothee (Prof. Dr.)

Projekt B4 - Aufklärung der Immunabwehrmechanismen von NLRPs und ihre Beeinflussung
» Projektleitung: Eschenburg, Susanne (PD Dr.)

Projekt B5 - Überwachung der Immunität und Anfälligkeit für Herpesvirusinfektionen bei älteren Menschen
» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Prinz, Immo (Prof. Dr.), Ravens, Sarina (Prof. Dr.), Werfel, Thomas (Prof. Dr.)

Projekt B6 - Zelluläre Immunantworten im alternden und schwachen Immunsystem
» Projektleitung: Čičin-Šain, Luka (Prof. Dr.)

Projekt B7 - Integrierte Analyse funktionaler antiviraler T-Zell Antworten in älteren Erwachsenen mit und ohne klinischer VZV Manifestation
» Projektleitung: Osterhaus, Albertus (Prof. Dr.), Rimmelzwaan, Guus (Prof. Dr.)

Projekt B8 - Rezeptor-Repertoireanalyse von HBV-spezifischen T-Zellen und $\gamma\delta$ T-Zellen bei HBeAg-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B nach Absetzen der Nucleos(t)id-Analogtherapie
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Prinz, Immo (Prof. Dr.)

Projekt B9 - Impfversagen bei Hepatitis B Virus (HBV)-Vakzine und Entwicklung neuer Behandlungsstrategien bei HBV-Infektionen
» Projektleitung: Čičin-Šain, Luka (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Prinz, Immo (Prof. Dr.)

Projekt B10- HCV Vakzine
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Krey, Thomas (Prof. Dr.), McHardy, Alice (Prof. Dr.), Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.)

Projekt B11 - Die Empfänglichkeit für Cholangitiden und individuelle Therapieansätze in Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) vor und nach Lebertransplantation
» Projektleitung: Heidrich, Benjamin (PD Dr.)

Projekt B12 - Strukturelle und funktionelle Analyse von Deubiquitinasen als Regulatoren und therapeutische Zielstrukturen bei bakteriellen Infektionen
» Projektleitung: Schlüter, Dirk (Prof. Dr.)

Professur für Humane Systemimmunologie
Ravens, Sarina (Prof. Dr.)

Professur für Kontrolle von Infektionen der Atemwege
Lachmann, Nico (Prof. Dr.)

Bereich C: Mikrobielle Lebensgemeinschaften
Mikrobielle Gemeinschaften, die man beispielsweise im Atemwegstrakt, im Darm oder in Biofilmen bei chronisch infizierten Organen oder auf medizinischen Implantaten findet, erlauben den Bakterien im Körper zu persistieren und damit der Immunantwort und/der der Antibiotika-Behandlung zu entgehen. Dies stellt eine große Herausforderung für die moderne Medizin dar. Das Ziel in dem Bereich C ist es, die grundlegenden Mechanismen

der Zusammensetzung von solchen mikrobiellen Lebensgemeinschaften, der Wechselwirkung einzelner Bakterienspezies untereinander und mit dem Immunsystem, sowie die Auswirkungen auf das Mikrobiom aufzuklären. Mittels Genom-, Transkriptom- und Metabolom-Analysen sollen diagnostische Verfahren entwickelt werden, um die Schwere einer Infektion einschätzen und Antibiotika-Toleranzen vorhersagen zu können sowie neue antimikrobiellen Therapien zu finden.

Forschungsgruppen: C1-C3 und neue Professur Stelle

Projekt C1 - Biofilm Profling
» Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), McHardy, Alice (Prof. Dr.), Stiesch, Meike (Prof. Dr.)

Projekt C2 - Welche Wirtsfaktoren treiben die Biofilmbildung voran?
» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Stiesch, Meike (Prof. Dr.)

Projekt C3 - Modulation polymikrobieller Gemeinschaften bei chronischen Lungenerkrankungen
» Projektleitung: Empting, Martin (Dr.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Müller, Rolf (Prof. Dr.), Routier, Françoise (Prof. Dr.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.)

Professur für Systembiologie Mikrobieller Gemeinschaften
Galardini, Marco (Prof. Dr.)

Bereich D: Virale Persistenz
Dauerhafte Virusinfektionen mit menschlichen Herpesviren sind eine ernsthafte Bedrohung für anfällige und immungeschwächte Personen wie Neugeborene, ältere Menschen, Transplantatempfänger und Personen mit anderen Immundefekten oder gleichzeitigen Infektionen. Die RESIST Teams im Bereich D möchten Mechanismen aufklären, die es Herpesviren ermöglichen, im menschlichen Körper lebenslang zu persistieren und zu replizieren. Der virale Lebenszyklus soll auch untersucht werden, um neue wirksame Therapien für die betroffenen Patienten zu entwickeln.

Forschungsgruppen: D1-D4 und neue Professur Stellen

Projekt D1 - Vergleichender Ansatz von β und γ – Persistenz von Herpesviren
» Projektleitung: Grünewald, Kay (Prof. Dr.), Krey, Thomas (Prof. Dr.), Messerle, Martin (Prof. Dr.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr.)

Projekt D2 -Herpesvirus-Assemblierung
» Projektleitung: Grünewald, Kay (Prof. Dr.), Krey, Thomas (Prof. Dr.), Messerle, Martin (Prof. Dr.), Sodeik, Beate (Prof. Dr.)

Projekt D3 - Addressierung innovativer Zielmoleküle zur Hemmung Herpesviraler Infektionen
» Projektleitung: Empting, Martin (Dr.), Krey, Thomas (Prof. Dr.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr.), Sodeik, Beate (Prof. Dr.)

Projekt D4 - Allosterische Regulation der angeborenen Immunsensoren zur Infektions-, Immunitäts- und Inflammationskontrolle
» Projektleitung: Fedorov, Roman (PD Dr.), Manstein, Dietmar (Prof. Dr.)

Professur für Quantitative und Molekulare Virologie
Bosse, Jens (Prof. Dr.)

Professur für Virusreplikation im zellulären Chromatin
Schreiner-Gruber, Sabrina (Prof.D.)

Neuer Masterstudiengang „Biomedizinische Datenwissenschaft"
Im Rahmen von RESIST ist der neue viersemestrige Masterstudiengang „Biomedizinische Datenwissenschaft" entstanden. Er richtet sich an Absolventinnen und Absolventen eines biowissenschaftlichen Bachelortudiengangs oder eines Medizinstudiums. Der Start war im Oktober 2021, also zum Wintersemester 2021/22 und er ist für 20 Studierende ausgelegt.

Die künftigen biomedizinischen Datenwissenschaftlerinnen und -wissenschaftler lernen darin, zielgerichtet große, heterogene und komplexe Datenmengen zu generieren und zu handhaben sowie IT-Lösungen zu entwickeln und anzuwenden – für Krankheitsprävention, passgenaue Diagnosen sowie Behandlungs- und Therapieentscheidungen. In diesem interdisziplinären und multiprofessionellen Studiengang werden gezielt Expertinnen und Experten für die Schnittstelle der Biowissenschaften, Medizin und Informatik ausgebildet.

RESIST ist stetig gewachsen: Die Anzahl der Mitglieder ist von 25 im Jahr 2019 auf 56 im Jahr 2021 gestiegen.

Weitere Informationen und Publikationen stehen auf der Homepage www.RESIST-cluster.de.

REBIRTH: Forschungszentrum für translationale regenerative Medizin

Sprecher: Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

Tel.: 0511-532 5272 • E-Mail: Thum.Thomas@mh-hannover.de • www.rebirth-hannover.de

Keywords: Regeneration, regenerative Medizin, Degeneration, endogene Reparatur, Stammzellforschung, induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen), Alterung, Interdisziplinarität, Herz, Lunge, Leber, Blut

Forschungsprofil

Mit der Unterstützung von den Partnerinstitutionen etablierte die MHH den Forschungsverbund REBIRTH ('Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie'). REBIRTH wurde im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bunds und der Länder von 2006 bis 2019 als Exzellenzcluster gefördert und besteht nunmehr weiter als
'REBIRTH - Forschungszentrum für translationale regenerative Medizin'.

Daran 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.

REBIRTH befasst sich mit einigen der großen Fragen der Gesundheitsforschung sowie den damit einhergehenden Herausforderungen an die Medizin. Unsere Vision ist es, basierend auf biologischen Prinzipien über die derzeit bereits bestehenden Ansätze hinaus neue therapeutische Konzepte zu entwickeln. Diese neuen regenerativen Therapien sollen zur Heilung schwerwiegender Krankheitsbilder des Herzens, der Lunge, der Leber und des Blutes (eingeschlossen Erkrankungen des Immunsystems) beitragen.

Hierzu übertragen wir Mechanismen der Organogenese, endogenen Reparatur und Stammzellbiologie in kontrollierbare in vitro Systeme sowie in Krankheitsmodelle mit möglichen klinischen Anwendungen. Die Entschlüsselung der Existenz, Charakteristika und Rolle der Stammzellen in ihren unterschiedlichen Nischen in adultem Gewebe liefern uns wichtige Hinweise für therapeutische Strategien, die die endogene Regeneration fördert. REBIRTH-Forscher untersuchen neue gewebespezifische Stammzellen und stammzellfördernde Cytokine und identifizieren deren Rolle in der Pathologie sowie Organregeneration. Zudem werden innerhalb REBIRTH neue Erkenntnisse biologischer Prinzipien der Säugetierentwicklung gewonnen. Dadurch können unsere Forscher die Differenzierung von Stammzellen zu spezialisierten Derivaten besser verstehen, bestehende Protokolle optimieren und so die Erzeugung des bioartifiziellen Gewebes in vitro voranbringen.

Die Reprogrammierung der adulten somatischen Zellen in pluripotente Zellen ist ein wichtiger Bestandteil der Stammzellforschung im Verbund. Durch transgene Überexpression von spezifischen pluripotenten Faktoren ist es heute möglich, die gesamte Pluripotenz somatischer Zellen verschiedener Spezies – eingeschlossen menschlicher Zellen – einzuleiten. Die Technologie der Erzeugung von sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) wird als Durchbruch in der Stammzellforschung angesehen. Die REBIRTH-Wissenschaftler haben zu den aktuellen Erkenntnissen und technologischen Entwicklungen in diesem Forschungsfeld maßgeblich beigetragen – insbesondere bei der Entwicklung von Methoden der Erzeugung, Charakterisierung, Expansion und Differenzierung der iPS-Zellen.

Zu unserer Philosophie gehört es, Synergien zwischen Medizin, Biomedizin, Physik, Chemie und Ingenieurwesen herzustellen. Dabei ergänzen Materialwissenschaften,

Chemie und Physik unsere biomedizinischen Entdeckungen durch die Entwicklung innovativer Technologien, die neue Potenziale für die Zell- und Gewebezucht schaffen und die Zusammenhänge zwischen Regeneration und Entzündung, Degeneration und Infektion oder Alterung und Tumorentwicklung zu entschlüsseln.

Originalpublikationen

Alle im Rahmen von REBIRTH entstandenen Publikationen aus dem Jahr 2020 sind in den Berichten der jeweiligen Kliniken/Institute der MHH zu finden.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): arteriosclerosis thrombosis and vascular biology, Europäische Union; Basic Research in Cardiology, Europäische Union; Cardiovascular Research, Europäische Union; Circulation Research, Europäische Union; Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren, Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Deutschland; European Heart Journal, Europäische Union; Executive Member of HFA Board: Chairperson of the Basic Science section, Europäische Union; HFA Basic Science member of Advocacy Regulatory Affairs Committee, Europäische Union; HFA Deputy of HF Congress 2021 Committee, Europäische Union; HFA Deputy of Translational Research Committee, Europäische Union; HFA Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Committee 2020-2022, Europäische Union; HFA Innovation in Heart Failure Committee 2020-2022, Europäische Union, Mitglied; HFA Study group on Atrial Disease 2020-2022, Europäische Union, Mitglied; HFA Study group on Valvular Heart Disease, Europäische Union, Mitglied; International Scientific Advisory Board of the RECONNECT program, Rotterdam, Niederlande; Leitungsgremium HUB, Deutschland; Pasteur Institute, Lille, Frankreich

Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB

Sprecher: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511-532 9733 • E-Mail: Foerster.Reinhold@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institut-fuer-immunologie/zib

Keywords: Infektionsbiologie, Mikrobiologie, Virologie, Immunologie, Tiermodelle, Zellbiologie

Forschungsprofil

Den Empfehlungen der Strukturkommission der Wissenschaftlichen Kommission Niedersachsens 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 31 Institute der beteiligten Hochschulen und des Zentrums für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) mit insgesamt 83 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. Die Studierenden werden/wurden in den vergangenen Jahren durch Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen Ministeriums für Wissenschaft und Kultur (NMWK), durch Stipendien des EU-Eliteprogramms "MIDITrain" des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms "Marie Curie Actions", der Wilhelm-Hirte-Stiftung, der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder, der Impuls- und Vernetzungsfonds der HGF und des DAAD gefördert. In 2006 ist es der Hannover Biomedical Research School (HBRS) mit Unterstützung des ZIB gelungen, durch die Exzellenzinitiative von Bund und Ländern ausgezeichnet zu werden.

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 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien für den in 2010 gestarteten PhD-Studiengang "Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN". Zeitgleich wurde der infektionsbiologisch ausgerichtete Sonderforschungsbereich (SFB 900: "Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle") seitens der DFG gefördert, dessen Doktoranden vornehmlich im PhD-Programm „Infektionsbiologie" promovieren. Bei der Ausschreibung der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder zur Förderung von Spitzenforschung waren die Mitglieder des ZIB mit der Einwerbung des Exzellenzclusters „RESIST - Resolving Infection Susceptibility" extrem erfolgreich. Die Förderung startete 2019 für vorerst 7 Jahre.

SFB 900: Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle

Sprecher: Prof. Dr. Thomas Friedrich Schulz
Stellvertr. Sprecher: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum, Max von Pettenkofer Institut, LMU München
Stellvertr. Sprecher: Prof. Dr. Reinhold Förster, Institut für Immunologie, MHH

Tel.: 0511-532-19811 • E-Mail: sfb900.sekretariat@mh-hannover.de • www.SFB900.de

Keywords: Chronische Infektionen, Helicobacter pylori, Pseudomonas aeruginosa, Hepatitis C Virus, Mycobakterium tuberculosis, Herpes Simplex Virus, Zytomegalovirus, Kaposi-Sarkom Herpesvirus, HIV, Immunität, virus-spezifische T-Zellen, Immunmodulation, angeborene Immunität, Interferon, Erschöpfung des Immunsystems, Latenz, Persistenz, Chromatin, intrazellulärer Transport

Forschungsprofil

Der SFB 900 (Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle) ist ein von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2010 geförderter Sonderforschungsbereich. Er befindet sich nach zweimaliger, erfolgreicher Verlängerung seit 2018 in der dritten und letzten Förderperiode.
Sprecher ist Prof. Dr. Thomas F. Schulz, Leiter des Instituts für Virologie der MHH.

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 Ausrichtung 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 18 Teilprojekten und einem zentralen Projekt für „Next Generation Sequencing" soll an verschiedenen Beispielen von chronisch persistierenden Mikroorganismen verstanden werden, (i) wie sich chronische Infektionserreger im infizierten Wirt

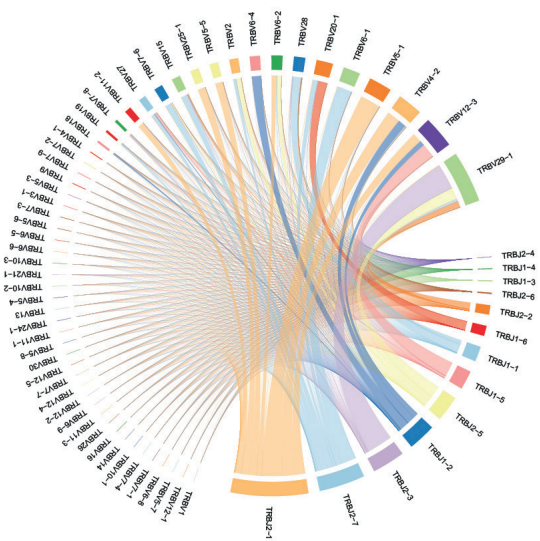


Abb. 1: Diese Analyse zeigt das bei einer chronischen Infektion auftretende Repertoire der $\gamma\delta$T Zell Rezeptoren. Aus Projekt B8.

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 Infektion mit diesen Erregern sind.

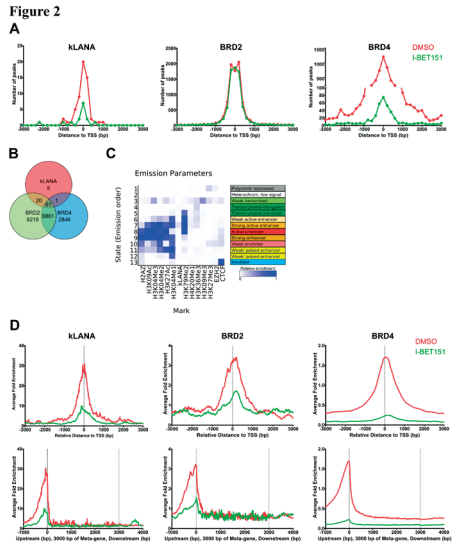


Abb.2: Anheftung latenter viraler Genome des Kaposi Sarkom-assoziierten Herpesvirus (KSHV) an Promoter- und Enhancer Regionen zellulärer Gene. A+B: Eine ChIP-Seq Analyse (Chromatin Immunpräzipitation gefolgt von Next Generation Sequencing) zeigt dass das Latente Virale Antigen LANA, welches an virale Genome bindet, präferentiell in der Nähe und oberhalb von zellulären Transkriptionsstartstellen (TSS) lokalisiert ist und diese Assoziation mit einem Inhibitor eines zellulären Proteins, Brd4, geblockt werden kann. Diese Beobachtung impliziert eine Assoziation von LANA mit acetyliertem offenem Chromatin. C: Eine Analyse der epigenetischen Modifikationen, die sich auf zellulären Chromatinregionen finden, mit denen LANA assoziiert ist, ergibt Muster, die für offenes Chromatin typisch sind und sich häufig auf zellulären Enhancern finden. Diese Beobachtung impliziert, dass sich latente virale Genome vorzugsweisen in Regionen von offenem Chromatin ansiedeln, was vermutlich die Reaktivierung des Virus aus der Latenz begünstigt. Aus Lotke et al. Frontiers in Microbiology/Virology 2021; TP C1

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020):

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. Dr. rer. nat.)

A5: Blockade Ko-regulatorischer Signalwege bei chronisch-viraler Hepatitis und die Effekte auf das T-Zellrezeptorrepertoire: Bedeutung für therapeutische Strategien und Heterologe Immunität

» Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Cornberg, Markus (PD 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.)

A8: Wirts- und bakterielle Faktoren, die zu chronischen Salmonella Infektionen führen

» Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.)

B1: Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen, ihrer Immunantwort sowie deren Modulation

» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.)

B2: Kontrolle der chronischen Herpesvirusinfektionen durch Interferone

» Projektleitung: Cicin-Sain, Luka (Prof. Dr. sci. Dr. med.), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer.nat.)

B3: Modulation der angeborenen Immunantwort durch die Gammaherpesviren Kaposi Sarkomassoziiertes Herpesvirus und murines Herpesvirus 68

» Projektleitung: Brinkmann, Melanie (Prof. Dr. rer. nat.), Halle, Stephan (Dr. med.)

B6: Mechanismen der Modulation der angeborenen Immunantwort durch Helicobacter-Spezies

» Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.)

B8: Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gamma/delta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation

» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr. rer. nat.), Könecke, Christian (Prof. Dr. med.)

B9: Immunmodulation und Kolonisierung sensorischer Ganglien durch Herpes-Simplex-Viren

» Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. PhD)

B10: Konformationelle Flexibilität der Hepatitis C Virus Glykoproteine als virale Evasionsstrategie gegen neutralisierende Antikörper

» Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet)

B11: Das Zusammenspiel von EBV-induzierten $\gamma\,\delta$ und $\alpha\,\beta$ T-Zellen während chronischer EBV Reaktivierung, PTLD, und EBV-gerichteten zellulären Therapie in Transplantempfängern

» Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.), Ravens, Sarina (Prof. PhD)

C1: Die Rolle von Chromatinmodulatoren und BET Proteinen während der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Gammaherpesviren

» Projektleitung: Schulz, Thomas F.(Prof. Dr. med.)

C2: Die Etablierung persistierender Herpes-Simplex-Virus-Infektionen in Ganglien des peripheren Nervensystems

» Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.)

C6: Funktion der Cytomegalovirus UL25-Proteine in Latenz und Reaktivierung

» Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.)

C7: Wirtsfaktorinteraktionen beim Eintritt des Hepatitis C Virus in Leberzellen und deren inter-individuelle Modulation durch genetische und pharmakologische Faktoren

» Projektleitung: Gerold, Gisa (Prof. Dr. rer. nat.)

C8: Zelluläre Restriktion von HIV-1 durch 90K und SERINC5 und ihre Sensitivität für Evasion durch virale Zell zu Zell Ausbreitung

» Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr. rer. nat.)

Z1: Zentrale Einrichtung „Next Generation Sequencing" für SFB900-Forschungsprojekte

» Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr. rer. nat.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.)

Klinische Forschungsgruppe 311 -(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur

Sprecher: Prof. Dr. Johann Bauersachs
Leiter: Prof. Dr. Tibor Kempf
Tel.: 0511/532-3597 • Email: KFO311@mh-hannover.de • www.mhh.de/kfo311

Forschungsprofil

Die Zahl von Patient_innen mit akutem bzw. (prä-)terminalem Herz- und Lungenversagen nimmt stetig zu und die Erkrankungen sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Fachgesellschaften betonen daher die dringende Notwendigkeit einer intensiveren translationalen und klinischen Forschung zum akuten und (prä-) terminalen Herz- und Lungenversagen um die schlechte Prognose der Patient_innen zu verbessern. Im (prä-) terminalen Organversagen sind medikamentöse Standardtherapien, die im chronisch-stabilen Stadium die Progression der Erkrankungen verzögern, unzureichend. Mechanische Systeme können Herz und Lunge bei akutem und (prä-)terminalem Herz- und Lungenversagen entlasten, die Organfunktion (partiell) ersetzen, Therapie-assoziierte ungünstige Effekte verhindern, Zeit für eine endogene oder exogene Reparatur gewinnen, oder eine definitive therapeutische Option bei Herzversagen darstellen. Eine mechanische Entlastung mit derzeitigen Systemen führt jedoch (zu) selten zu einer Erholung der Herz- und/oder Lungenfunktion und ist z.T. mit erheblichen Komplikationen verbunden.

Die Ziele der KFO311 sind es (i) die biologischen Effekte der mechanischen Entlastung sowie die Pathomechanismen der Gewebereparatur bei akutem und (prä-)terminalem Herz- und Lungenversagen besser zu verstehen, (ii) neue reparative Therapieansätze in Modellorganismen zu definieren und bereits identifizierte Therapiestrategien in Richtung klinische Anwendung zu translatieren und (iii) die Entlastungstherapie im Patienten evidenzbasiert weiterzuentwickeln. Strukturell bündelt die KFO311 die kardiologische, pneumologische, herz-/thoraxchirurgische und pathologische Expertise sowie die Erfahrung in der multimodalen Bildgebung im experimentellen und klinischen Bereich an der MHH. Blut- und Gewebeproben von Patient_innen mit Herz- und Lungenerkrankungen werden standardisiert und qualitätsgesichert in der Hannover Unified Biobank gelagert und allen Teilprojekten zu experimentellen Zwecken zur Verfügung gestellt. Die KFO311 vernetzt exzellente Kliniken, Institute und zentrale Einrichtungen und Core Units der MHH für präklinische Forschung und klinische Studien. Wir fördern den akademischen Nachwuchs in Klinik und Wissenschaft. Die KFO311 stärkt das nationale und internationale Profil der MHH als Spitzenzentrum für Forschung und Behandlung in der Herzmedizin.

Die KFO311 wird in ihrer 2. Förderperiode seit Oktober 2019 für drei Jahre von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Weitere Projekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Optimierung transienter und permanenter kardiopulmonaler Unterstützung bei Patienten mit Herz- und Lungenversagen

» Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Hoeper, Marius (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie; Schmitto, Jan (Prof. Dr. med.), Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Kardialer und skelettmuskulärer Eisenmangel bei akuter Herzinsuffizienz und dilatativer Kardiomyopathie: Pathomechanismen und Therapie

» Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Brick1 als Wachstumsfaktor: Reparatur und Adaptation nach Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz

» Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Molekulare Mechanismen und Therapiekonzepte bei peripartalem Herzversagen

» Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr. rer. nat.) Klinik für Kardiologie und Angiologie; Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. rer. nat.)

Ex vivo Zelltherapie mittels hiPSC abgeleiteter Endothelzellen im SuNx-Rattenmodell und Etablierung eines organspezifischen BMPR2-Knockout-Tiermodells in Ratte und Schwein

» Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin

Auswirkung der kurz- und langfristigen ECMO-Behandlung auf die kardiopulmonale Regeneration und zerebrale Funktion bei Herz- und Lungenversagen im Mausmodell

» Projektleitung: Maus, Ulrich A. (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Pneumologie, Abteilung für Experimentelle Pneumologie; Kühn, Christian (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Rolle der Long-Noncoding RNA meg3 bei Entlastung und Reparatur während des kardialen Remodellings

» Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien; Cebotari, Serghei (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Molekulare Bildgebung und Modulation von Fibrose und Entzündung bei kardialer Drucküberlastung / Entlastung

» Projektleitung: Bengel, Frank M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Derlin, Katja (Prof. Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Pathologieplattform für Herz- und Lungengewebe und Liquid Biobanking

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), Hannover Unified Biobank/Institut für Humangenetik; Jonigk, Danny (Prof. Dr. med.), Institut für Pathologie

Ex vivo Therapie der ischämischen Kardiomyopathie unter Verwendung regenerationsfähiger biologischer Patchmaterialien

» Projekteitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Martens, Andreas (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Koordinationsprojekt Z1

» Projekteitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bauersachs, Johann (Prof. Dr.): Agence nationale de la recherche (ANR), Frankreich, Gutachter/in; Basic Research in Cardiology, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Cardiovascular Research, Frankreich, Associate Editor; Circulation, Vereinigte Staaten von Amerika; Circulation Research, Vereinigte Staaten von Amerika; Clinical Research in Cardiology, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Current Heart Failure Reports, Deutschland, Associate Editor; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Gutachter/in; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschland, Vorstandsmitglied; Deutsche Herzstiftung, Deutschland, Gutachter/in; European Heart Journal, Schweiz; European Heart Journal (EHJ), Schweiz, Deputy Editor; European Journal of Heart Failure, Frankreich; European Society of Cardiology (ESC) Communication Committee, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Guidelines Task Force, Frankreich, Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure, Frankreich, Editorial Board – Mitglied; European Society of Cardiology (ESC) Programme Committee, Frankreich, Mitglied; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Sprecher; Fachkollegium Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Mitglied; Heart Failure Association (HFA), Frankreich, Mitglied; Heart Failure Association (HFA) Study Group Peripartum Cardiomyopathy, Frankreich, Vorsitzende/r; Herz - Cardiovascular Diseases, Deutschland, Editorial Board – Mitglied; Hypertension, Grossbritannien und Nordirland; INSERM, Frankreich, Gutachter/in; JACC, Vereinigte Staaten von Amerika; Klinische Forschergruppe (KFO) 311, "Präterminales Herz- und Lungenversagen - Entlastung und Reparatur", Medizinische Hochschule Hannover; gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland, Sprecher; Klinische Sektion der Heart Failure Association (HFA), Frankreich, Vorsitzende/r; Kommission Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutschland, Mitglied; Kommission Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutschland, Vorsitzende/r; Thrombosis Haemostasis, Vereinigte Staaten von Amerika

FOR 2180: Gradierte Implantate für Sehnen-Knochenübergänge

Sprecher: Prof. Dr. Andrea Hoffmann

Tel.: 0511-532 1442 • E-Mail: Hoffmann.Andrea@mh-hannover.de

Keywords: Biomaterialien; Biochemie; Zellbiologie; Strukturbiologie; Pharmazie; Unfallchirurgie und Orthopädie; Festkörper- und Oberflächenchemie, Materialsynthese; Präparative und Physikalische Chemie von Polymeren; Bioverfahrenstechnik gradierte Implantate, Gewebeübergänge, Sehnen, Knochen, Knorpel, Mineralisierung, mechanische Eigenschaften, biomechanische Eigenschaften, BMP2, TGF-β, Smad8 L+MH2, zeitlich kontrollierte Freisetzung, räumlich kontrollierte Freisetzung, in vitro-Prüfung, in vivo-Einsatz;

Forschungsprofil

Mit steigender Lebenserwartung nimmt die Zahl von Patient_innen zu, die einer Behandlung bedürfen. Parallel dazu steigen die Ansprüche an den Behandlungserfolg und die resultierende Lebensqualität, so dass eine hohe Nachfrage nach innovativen Lösungen besteht. Die Forschungsgruppe (FOR) 2180 „Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen" widmet sich einer orthopädischen Fragestellung: der Rotatorenmanschette an der Schulter. Chirurgische Fortschritte bei der Behandlung führen zwar bereits zu verbesserten klinischen Ergebnissen, versagen aber langfristig häufig.

Die FOR 2180 beschäftigt sich damit, ein Biomaterial bzw. Implantat für die Rotatorenmanschette und hier insbesondere für Sehnen-Knochen-Übergänge mit Knorpelzone (direkte Enthesen) zu entwickeln. Dabei stellt die Entwicklung von Implantaten mit sich graduell verändernden mechanischen Eigenschaften und Freisetzungssystemen für biologisch aktive Faktoren eine ganz besondere Herausforderung im Feld der Implantologie dar. Im folgenden wird der wissenschaftliche Ansatz der FOR 2180 genauer beschrieben. Natürliche Gewebeübergänge weisen Gradienten auf: Gradienten der Struktur, der Zusammensetzung und der daraus folgenden Funktionalität, die sich in der Änderung der biomechanischen Eigenschaften widerspiegeln. Dieser komplexen Situation trägt das von der hier vorgestellten Forschungsgruppe geplante neuartige, gradierte zellfreie Implantat Rechnung. Ziel ist es, die prinzipielle Machbarkeit und modellhafte Herstellung eines gradierten Implantats aufzuzeigen und nach Auslaufen der Drittmittelfinanzierung weiter anzupassen.

Als Grundmaterial des Implantats dienen elektrogesponnene Fasermatten aus bioabbaubaren („biodegradierbaren") Polymeren (insbesondere auf Basis von Polycaprolacton) mit einem gerichteten („sehnenseitig") bzw. ungerichteten („knochenseitig") Faserverlauf. Die Fasermatten werden durch geeignete Maßnahmen, z.B. das Einbringen von im physiologischen Milieu löslichen „Opferfasern", in ihrer Porosität und Permeabilität so eingestellt, dass das Überleben und die Funktion einwandernder Zellen gefördert werden sowie der Transport von Nährstoffen und Stoffwechselprodukten möglich ist. Weiterhin werden die mechanischen Eigenschaften an die in vivo-Situation angepasst. An ihrer Faseroberfläche werden die Matten zwecks Optimierung der Oberflächeneigenschaften für die Interaktion mit Zellen modifiziert und mit variierenden Anteilen an Polymernanopartikeln ausgerüstet. Die Polymernanopartikel dienen der zeitlich kontrollierten Freisetzung von biologisch aktiven Proteinen. Neben Bone Morphogenetic Protein (BMP)2 für die Knochenzone und Transforming Growth Factor (TGF)-beta für die Knorpelzone wird als neuer Faktor Smad8 Linkerregion + Mad Homology Region 2 (Smad8 L+MH2) genutzt. Dabei handelt es sich um einen modifizierten Transkriptionsfaktor, welcher eine Bildung von Sehnenzellen und -gewebe unterstützt. Die Nanopartikel mit den eingeschlossenen

Proteinen werden räumlich gradiert auf das Implantat aufgebracht. Die Wirkung des Implantats wird in Zellkulturen sowie in Kleintiermodellen verifiziert.
Für die Umsetzung dieses Konzeptes sind sieben Teilprojekte verantwortlich, die an der MHH, der Leibniz Universität Hannover und der Technischen Universität Braunschweig angesiedelt sind.

Originalpublikationen

de Cassan D, Becker A, Glasmacher B, Roger Y, Hoffmann A, Gengenbach TR, Easton CD, Hansch R, Menzel H. Blending chitosan-g-poly(caprolactone) with poly(caprolactone) by electrospinning to produce functional fiber mats for tissue engineering applications. J Appl Polymer Science 2020;137(18):48650

Gniesmer S, Brehm R, Hoffmann A, de Cassan D, Menzel H, Hoheisel AL, Glasmacher B, Willbold E, Reifenrath J, Ludwig N, Zimmerer R, Tavassol F, Gellrich NC, Kampmann A. Vascularization and biocompatibility of poly(epsilon-caprolactone) fiber mats for rotator cuff tear repair PLoS One 2020;15(1):e0227563

Roger Y, Burmeister L, Hamm A, Elger K, Dittrich-Breiholz O, Flörkemeier T, Hoffmann A. Heparin Anticoagulant for Human Bone Marrow Does Not Influence In Vitro Performance of Human Mesenchymal Stromal Cells Cells 2020;9(7):1580.

Roger Y, Sydow S, Burmeister L, Menzel H, Hoffmann A. Sustained release of TGF-beta3 from polysaccharide nanoparticles induces chondrogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells Colloids Surf B Biointerfaces 2020;189

Sundermann J, Oehmichen S, Sydow S, Burmeister L, Quaas B, Hänsch R, Rinas U, Hoffmann A, Menzel H, Bunjes H. Varying the sustained release of BMP-2 from chitosan nanogel-functionalized polycaprolactone fiber mats by different polycaprolactone surface modifications J Biomed Mater Res A 2021;109(5):600-614

Winkel A, Jaimes Y, Melzer C, Dillschneider P, Hartwig H, Stiesch M, von der Ohe J, Strauss S, Vogt PM, Hamm A, Burmeister L, Roger Y, Elger K, Floerkemeier T, Weissinger EM, Pogozhykh O, Müller T, Selich A, Rothe M, Petri S, Köhl U, Hass R, Hoffmann A. Cell culture media notably influence properties of human mesenchymal stroma/stem-like cells from different tissues. Cytotherapy 2020;22(11):653-668

Abstracts

2020 wurden 6 Abstracts publiziert.

FOR 2799: T Zell Rezeptor

Sprecher: Prof. Dr. Immo Prinz
Tel: 040 7410 55028 • E-Mail: Prinz.Immo@mh-hannover.de • https://for2799.de

Key words: $\gamma\delta$-T-Zellen, Signaltransduktion, individuelle Immunantwort

Forschungsprofil

In der Förderperiode von 10/2018 - 09/2021 haben wir ein lebendiges überregionales kooperatives Netzwerk aufgebaut und teilen Protokolle, Materialien und Fragestellungen, um zu untersuchen, wie Signale über den $\gamma\delta$ TCR empfangen und übersetzt werden. Mit der Sprecherschaft und zwei Projekten an der MHH weist die FOR 2799 ein international sichtbares wissenschaftliches Output auf und wir verfolgen ein ambitioniertes Programm, um unsere Forschungsergebnisse und Fragestellungen zu verbreiten.

Das Ziel der Forschungsgruppe FOR 2799

Im Vergleich zu $\alpha\beta$ T Zellen ist die Funktion der $\gamma\delta$ T Zellen in Gesundheit und Krankheit noch wenig erforscht. Wir wissen, dass $\gamma\delta$ T Zellen unter Wirbeltieren hoch konserviert sind und dass sie sehr früh im fötalen Leben entstehen. $\gamma\delta$ T Zellen weisen ein sehr vielfältiges T-Zellrezeptor (TCR)-Repertoire auf, insbesondere hinsichtlich ihrer TCR δ-Ketten. Es ist jedoch noch nicht klar, wie TCR-Ligand-Interaktionen die thymischen Selektionsprozesse und die Bildung des $\gamma\delta$ TCR Repertoires in der Peripherie steuern. Dies mag daran liegen, dass es derzeit kein übergreifendes Konzept gibt, wie $\gamma\delta$ TCRs durch spezifisches Antigen aktiviert werden und bisher nur sehr wenige Liganden für $\gamma\delta$ T Zellen identifiziert wurden.

Ausgangspunkt der gemeinsamen Forschung der FOR 2799 ist daher die Hypothese, dass die Erkennung von spezifischem Antigen durch den $\gamma\delta$ TCR zu einer Signaltransduktions-kaskade führt, die in der Aktivierung, Differenzierung und zur Ausführung von Effektorfunktionen der betroffenen $\gamma\delta$ T-Zellen mündet. Dabei führt die klonale Proliferation der aktivierten $\gamma\delta$ T-Zellen zu einer Fokussierung des $\gamma\delta$ TCR-Repertoires.

Als übergeordnete Ziel der Forschungsgruppe wollten wir herausfinden, wie $\gamma\delta$ T-Zellen und der $\gamma\delta$ TCR auf neoplastische und infizierte Zellen reagieren, und unser Wissen einsetzen, um translationale Projekte auf den Weg zu bringen, die $\gamma\delta$ T-Zellen und ihren TCR in der anti-Tumor Therapie einsetzen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Wir haben das erste in situ Knock-in einer TCR δ-Kette in den Trd-Locus von Mäusen erzeugt, die dazu dienen wird, die Rolle des $\gamma\delta$-TCR während der thymischen Selektion und während der durch MCMV-Infektion induzierten Immunantwort von $\gamma\delta$-T-Zellen zu verstehen (Hahn und Winkler, unveröffentlicht). Weiterhin haben wir Fortschritte bei der Bestimmung neuer $\gamma\delta$ TCR-Liganden gemacht, da Vergleiche zwischen verschiedenen Spezies (Fichtner et al., PNAS 2020) uns zur Identifizierung spezifischer Rezeptoren führten, die direkt mit menschlichen Vγ9Vδ2-T-Zellen interagieren (Karunakaran et al., Immunity 2020),. Darüber hinaus ermöglichte uns das Screening einer CRISPR sgRNA Bibliothek, einen neuen TCR-spezifischen Liganden für einen menschlichen CMV-induzierten Vγ3Vδ1-T-Zellklon zu entdecken ((Deseke und Prinz, CMI 2020), und unveröffentlichte Daten). Gleichzeitig haben wir Methoden zur Sequenzierung des $\gamma\delta$-TCR-Repertoires angewandt, um die Dynamik der $\gamma\delta$-T Zellaktivierung direkt nach der Geburt aufzude-

cken (Ravens et al., PNAS 2020), etablierten neue Einzelzell-Methoden zur Untersuchung der Anpassung von $\gamma\delta$ T-Zellen an das Gewebe (Tan et al., Cell Rep 2019) und entwickelten ein System zur Kombination von Einzelzell-RNA Sequenzierung mit Hochdurchsatz-Einzelzell-Sequenzierung von gepaarten $\gamma\delta$-TCR (Tan, Fichtner et al. Sci Immunol 2021). Bemerkenswert ist, dass fünf der 21 Originalveröffentlichungen kooperativ von mindestens zwei unserer derzeitigen PIs verfasst wurden.

FOR 2953: Sialinsäure in Entwicklung und Immunität

Sprecher: PD Dr. rer. nat. Martina Mühlenhoff (MHH)
Stellvertr. Sprecher: Prof. Dr. rer. nat. Lars Nitschke (FAU Erlangen)
Tel.: 0511-532 6547 • E-Mail: Muehlenhoff.Martina@mh-hannover.de • https://www.FOR2953-Sia.de

Keywords: Glykobiologie, Sialoglykane, Sialinsäure, Embryonalentwicklung, Organogenese, Immunität, B-Zellentwicklung, Sialinsäure-Siglec Achse, Sialinsäure-Komplement Achse, feto-maternale Immunhomöostase

Forschungsprofil

Sialinsäure als Regulator in Entwicklung und Immunität

Die Forschungsgruppe (FOR) 2953 wird seit November 2019 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft mit knapp 4 Millionen Euro finanziert. Der überregionale Verbund mit den Standorten Hannover, Erlangen, Tübingen und Bonn umfasst neun Projekte, von denen fünf an der MHH angesiedelt sind. Im Fokus stehen Sialoglykane, Sialinsäure-tragende Zuckerstrukturen, die als posttranslationale Modifikation von Zelloberflächen- und sezernierten Proteinen vorkommen sowie in Sphingolipid-gebundener Form zentraler Bestandteil der Ganglioside sind. Sialoglykane tragen vielfältig zur zelluläre Kommunikation bei und übernehmen essentielle Funktionen in verschiedenen Entwicklungsprozessen, von der Embryonalentwicklung über die Ausbildung der Filtrationsbarriere der Niere bis hin zur Hirnverdrahtung und synaptischen Plastizität. Gleichzeitig nutzt das Immunsystem Sialoglykane als wichtige Determinanten für die molekulare „Selbst"-Erkennung, weshalb Veränderungen im Sialylierungsmuster potenziell mit Störungen der Immuntoleranz und der Gewebehomöostase einhergehen können.

Das übergeordnete Ziel der FOR 2953 ist die Entschlüsselung grundlegender Funktionen von Sialoglykanen auf organismischer, zellulärer und molekularer Ebene. Zentrales Konzept ist die gemeinsame Betrachtung der entwicklungs- und immunbiologischen Aspekte der Sialoglykan-Biologie, um die regulatorische Rolle der Sialinsäure an der Schnittstelle von Entwicklung, Immunität und Alterung besser zu verstehen. Um Schlüsselfragen effizient bearbeiten zu können, bündelt die Forschungsgruppe komplementäre Expertisen aus den Bereichen Entwicklungsbiologie, Immunologie, Neurobiologie, Strukturbiologie, Biochemie, Stammzellglykomik und Glykananalytik. Dreh- und Angelpunkt der FOR 2953

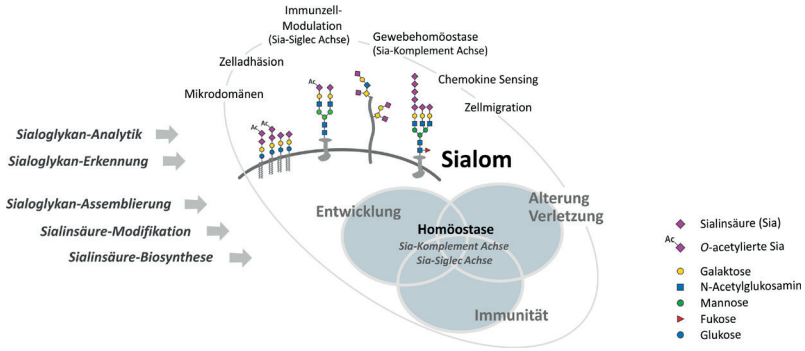


Abb. 1: Zentrale Aspekte der FOR 2953 „Sialinsäure als Regulator in Entwicklung und Immunität".

bildet ein einzigartiges Repertoire von Mausmodellen mit unterschiedlichen Defekten in der Biosynthese und Erkennung von Sialoglykanen, einem molekularen Sialinsäure-zentrierten Werkzeugkasten sowie neuesten glykoanalytischen Methoden. Hierauf aufbauend werden kooperative Ansätze verfolgt, um unser Verständnis von Prozessen an der Schnittstelle von Entwicklung und Immunität voranzutreiben, wie (i) Induktion und Aufrechterhaltung von Immuntoleranz an der feto-maternalen Grenze während der Schwangerschaft; (ii) Immunzellentwicklung; und (iii) langfristige Aufrechterhaltung der Gewebehomöostase. Erwartet werden neue Einblicke, die helfen, molekulare Mechanismen aufzudecken, die zur Entstehung von Schwangerschaftskomplikationen, Autoimmunerkrankungen und altersbedingten Entzündungskrankheiten beitragen.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Forschungsgruppe 2953: Sialinsäure als Regulator in Entwicklung und Immunität

» Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (PD Dr.); Kooperationspartner: Sixt, Michael, Institute of Science and Technology, Austria, Klosterneuburg, Österreich; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Rolle der Sialoglykane für die Embryonalentwicklung

» Projektleitung: Dr. rer. nat. Birgit Weinhold (Klinische Biochemie, MHH)

Die Bedeutung von Sialoglykanen für Entwicklung und Funktion von Lymphozyten

» Projektleitung: Prof. Dr. rer. nat. Lars Nitschke (Department Biologie, FAU Erlangen)

Einfluss von α2,6-gekoppelten Sialinsäureresten auf die B-Zellentwicklung und Antikörperfunktion in vivo

» Projektleitung: Prof. Dr. rer. nat. Falk Nimmerjahn (Department Biologie, FAU Erlangen)

Schutz von sensorischen Hörneuronen durch Sialinsäuren

» Projektleitung: Prof. Dr. med. Harald Neumann (Rekonstruktive Neurobiologie, Universität Bonn)

Rolle der Polysialinsäure-Ausschüttung für die angeborene Immunantwort

» Projektleitung: Prof. Dr. rer. nat. Herbert Hildebrandt (Klinische Biochemie, MHH)

Neue Funktionen der Polysialinsäure in der Nieren- und Immunzell-Entwicklung

» Projektleitung: Dr. rer. nat. Anja Münster-Kühnel und Prof. Dr. rer. nat. Rita Gerardy-Schahn (Klinische Biochemie, MHH)

Bedeutung der O-Acetylierung von Sialinsäuren

» Projektleitung: PD Dr. rer. nat. Martina Mühlenhoff (Klinische Biochemie, MHH)

Strukturbiologie der Erkennung von Polysialinsäuren

» Projektleitung: Prof. Dr. rer. nat. Thilo Stehle (Interfakultäres Institut für Biochemie, Universität Tübingen)

Entwicklung eines neuen analytischen Verfahrens zur Bestimmung der Glykosylierung von sialylierten und neutralen Glykosphingolipiden

» Projektleitung: Prof. Dr. rer. nat. Falk Büttner (Klinische Biochemie, MHH

Deutsches Zentrum für Infektionskrankheiten (DZIF e.V.) (Standort Hannover-Braunschweig)

Sprecher: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511-532 7145 • E-Mail: dzfi-h-bs@mh-hannover.de • https://www.dzif.de/de/standorte/hannover-braunschweig

Keywords: Infektionen, Translationale Forschung, Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung, neue Wirkstoffe

Forschungsprofil

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.) ist eines von sechs durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Länder geförderten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZGs). Mit dem Aufbau der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung als langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen mit Universitäten und Universitätskliniken soll ein wichtiger Beitrag geleistet werden, um besonders häufige Krankheiten - die Volkskrankheiten - wirksamer bekämpfen zu können. Das DZIF wurde im Juni 2012 offiziell gegründet. Nach der positiven Begutachtung in 2015 startete in 2016 eine zweite Förderphase über fünf Jahre. Nach der erneuten positiven Begutachtung in 2020 wurden die Fördermittel für die dritte Förderphase 2021-25 freigegeben. Insgesamt hat das Zentrum 35 universitäre und außeruniversitäre Mitgliedseinrichtungen an sieben Standorten in Deutschland. Die Finanzierung der DZIF-Projekte und Stipendien erfolgt zu 90 Prozent aus Bundesmitteln und zu zehn Prozent aus Mitteln der beteiligten Länder.

Aufgabe des DZIF ist es, die translationale Infektionsforschung in Deutschland zu koordinieren und strategisch neu aufzustellen. Unter Translation versteht man den Prozess der effektiven Überführung von Ergebnissen aus der Forschung in die klinische Praxis - und umgekehrt. Wichtige Forschungsziele sind dabei die Entwicklung neuer diagnostischer, präventiver und therapeutischer Verfahren in der Behandlung von Infektionskrankheiten. Die Forschung im DZIF ist in 9 thematische Translations-Einheiten (Thematic Translational Units, TTUs) unterteilt. Innerhalb dieser Einheiten widmen sich Grundlagenwissenschaftler gemeinsam mit Experten aus der Klinik und der Epidemiologie gezielt einem spezifischen Krankheitserreger beziehungsweise einem Problemfeld innerhalb der Infektionsforschung.

Die MHH ist eine von 35 Forschungseinrichtungen des DZIF und bildet gemeinsam mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), dem Leibniz-Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem TWINCORE- Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, der Technischen Universität Braunschweig und dem Robert-Koch-Institut (Berlin) den Partnerstandort Hannover-Braunschweig. Darüber hinaus sind die Deutsche Leberstiftung, die Leibnitz Universität Hannover und die Charité als assoziierte Partner an Forschungsvorhaben am Standort beteiligt.

In 2020 war die MHH mit insgesamt 35 (Teil-) Projekten und Infrastrukturmaßnahmen 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 TTU ‚Infektionen im immungeschwächten Wirt (IICH)' (Koordinator: Prof. Thomas F. Schulz) und ko-koordiniert die TTUs ‚Hepatitis' (Ko-Koordinator: Prof. Markus Cornberg), ‚Gastrointestinale Infektionen' (Ko-Koordinator: PD Dr. Benjamin Heidrich) und ‚HIV' (Ko-Koordinator Prof. Dr. Georg Behrens).

Personen, die einen angeborenen Immundefekt haben oder bei denen z.B. im Rahmen

einer Organtransplantation das Immunsystem durch Medikamente unterdrückt wird, sind in besonderem Maße dem Risiko für Infektionen und einen schweren Krankheitsverlauf ausgesetzt. Die Forschung innerhalb der TTU ‚Infektionen im immungeschwächten Wirt (IICH)' widmet dieser Patientengruppe daher besondere Aufmerksamkeit. Forschungsschwerpunkte der MHH sind hier insbesondere neue antivirale Wirkstoffe und antivirale Therapien bei Herpesvirusinfektionen sowie innovative Wege im Bereich der Immunmodulation, der Entwicklung von Impfstoffen, der adaptiven Zelltherapie, sowie der Entwicklung von Biomarkern zur Vorhersage schwerer Krankheitsverläufe. Darüber hinaus ist die MHH maßgeblich am Aufbau einer DZIF-Transplantationskohorte beteiligt (Projektleitung: Prof. Thomas F. Schulz). Sie soll zur Verbesserung der Behandlung von Infektionen bei erwachsenen Patienten und Kindern 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 Initiative beteiligt. Die Transplantationskohorte wird als gemeinnütziger eingetragener Verein (DZIF Transplantationskohorte e.V.) geführt. Als weitere wichtige Infrastrukturelle Maßnahme im Bereich der TTU IICH wird an der MHH eine DZIF W2 Professur mit dem Schwerpunkt „Systembiologie der Viren" finanziert. Die Arbeiten auf diesem Gebiet tragen maßgeblich dazu bei, mögliche Zielstrukturen für antivirale Angriffspunkte zu identifizieren und zu charakterisieren, um Wirkstoffe bestmöglich anzupassen und zu optimieren.

Innerhalb der TTU ‚Hepatitis' kann die MHH auf ihre erstklassige Expertise in den Bereichen klinische Forschung, Immunologie und Virologie aller viraler Hepatitiden aufbauen. Diese wird am Standort optimal ergänzt durch die enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe Experimentelle Virologie am TWINCORE - Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung sowie dem in Aufbau befindlichen Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin (CiiM), beides gemeinsame Forschungseinrichtungen vom Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Als wichtige infrastrukturelle Maßnahmen hat die TTU Hepatitis an der MHH sowohl eine Professur für Klinische Infektiologie mit Schwerpunkt Hepatologie eingerichtet (W2 Professur; Stelleninhaber: Prof. Markus Cornberg), als auch eine zentrale Plattform (Core Facility) zur Gewinnung von frischen primären humanen Leberzellen (Hepatozyten) etabliert (Projektleitung: Dr. Michael Bock, Dr. Florian Vondran). Prof. Cornberg ist auch Co-Direktor des CiiM und Koordinator des HepNet Study House, einer virtuellen Studienplattform, in dem alle Kooperationen im Bereich klinischer Studien zu akuten und chronischen Virushepatitiden zusammenlaufen. Damit ist eine Brücke zwischen der Klinik und der Grundlagenforschung gewährlistet. Ein wichtiges DZIF Projekt im HepNet Study House ist hier der Aufbau eines internationalen Hepatitis Delta Netzwerks (HDIN). Die aktuellen Forschungsprojekte der TTU Hepatitis beschäftigen sich insbesondere mit der Therapie der akuten Hepatitis C der HCV-Impfstoffforschung. Inzwischen ist bereits die insgesamt fünfte Studie zur akuten Hepatitis C in Gang und die Kohortenbildung für Grundlagenforschungsprojekte wird weiter ausgebaut. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung neuer Strategien zur Heilung von Hepatitis B, D aber auch E. In 2020 konnte eine Studie zur Behandlung mit Sofosbuvir bei chronischer Hepatitis E erfolgreich abgeschlossen werden (Cornberg et al. J Hepatol. 2020 Sep;73(3):696-699.). In enger Zusammenarbeit mit Prof. Thomas Pietschmann (TWINCORE) und Kooperationspartnern in ganz Deutschland forscht die MHH u.a. an der Entwicklung eines prophylaktischen Impfstoffs gegen Hepatitis C, um diese Form der Virushepatitis künftig vollständig kontrollieren zu können. Im internationalen Rahmen wird die TTU die Epidemiologie viraler Hepatiden in der afrikanischen Bevölkerung untersuchen, wo die Erkrankung am weitesten verbreitet ist.

Innerhalb der TTU ‚Gastrointestinale Infektionen' haben die Partnerstandorte Hannover, München und Tübingen als wichtige infrastrukturelle Maßnahme das Zentrum für Gastrointestinale klinische Studien (CEGICLIN) 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 (Projektkoordinator: PD Dr. Benjamin Heidrich). Die MHH leitet hier u.a. eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie zu Mikrobiota-definierten und klinischen Risikofaktoren für eine Kolonisierung mit Clostridioides difficile bzw. Clostridioides difficile-assoziierte Durchfallerkrankungen (Projektleiter: Dr. Philipp Solbach). Seit 2015 ist darüber hinaus die neu eingerichtete DZIF W2-Professur ‚Medical Microbiomics' mit Prof. Guntram Graßl am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene besetzt. Prof. Graßl unterstützt weitreichend die Forschungsprojekte zur Rolle der mikrobiellen Gemeinschaft (Mikrobiom) im Magen-Darm-Trakt für intestinale bakterielle Infektionskrankheiten mit besonderem Fokus auf Samonellenerkrankungen und Infektionen mit Clostridioides difficile. Ein besonderes Ziel ist hierbei die Identifikation einzelner kommensaler Spezies oder Konsortien die einen Schutz gegenüber Darminfektionen vermitteln können. Desweiteren sollen die Funktionen aufgeklärt werden, wie diese Konsortien schützen, um neue therapeutische Ansätze zur Behandlung dieser Darminfektionen zu ermöglichen.

Im Forschungsbereich der TTU ‚HIV' leistet die MHH einen wichtigen Beitrag zu den TTU Schwerpunktbereichen "Klinische Kohorten zur HIV-Remission" und „HIV Reservoir". In enger Zusammenarbeit mit der von Projektpartnern in Köln koordinierten Infrastruktur TP-HIV (Translationale Plattform HIV) haben Klinikerinnen und Kliniker sowie niedergelassene Ärzte und Ärztinnen unter der Leitung der MHH (Projektkoordinator: Prof. Georg Behrens) eine Kohorte von Patienten mit früher HIV Infektion in Deutschland etabliert, die es ermöglicht, neue Behandlungsstrategien zur Virusremission oder Viruseliminierung zügig in die Testung zu bringen. In einem interdisziplinären Ansatz soll die Bildung des Virusreservoirs, Gründe für angeborene oder adaptive Immundysfunktionen sowie Mikrobiomstörungen im Verdauungstrakt von Patientinnen und Patienten mit einer akuten HIV Infektion untersucht werden. Ein wichtiges Ziel ist es, Therapiestrategien für gut charakterisierte, selektierte Patientinnen und Patienten zu identifizieren, welche es erlauben, die antiretrovirale Therapie zu unterbrechen, ohne dass die Viruslast wieder ansteigt. Im Bereich „HIV Reservoir" untersucht die MHH pharmakologische und intrinsische Signalwege in der Zelle, welche den Zelltod latent-HIV-infizierter Zellen unterstützen (Projektleiter: Prof. Georg Behrens).

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 (Projektleitung: Prof. Tobias Welte) und beteiligt sich aktiv am Aufbau und der kontinuierlichen Erweiterung der DZIF Biobank (Prof. Dr. Thomas Illig, Dr. Norman Klopp). 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, finanzielle Unterstützung bei Labor-Rotationen sowie die Unterstützung translationaler Seminarreihen und die Ausrichtung von Frühjahrs- und Herbstschulen. Die einzelnen Forschungsarbeiten und Wissenschaftler:innen, welche über die Stipendienprogramme der Academy in 2020 an der MHH unterstützt wurden, sind nachfolgend unter „Weitere Forschungsprojekte" gelistet.

Zusätzlich zur Grundförderung der etablierten Forschungsschwerpunkte des DZIF wurden in 2020 auch flexible DZIF Fördermittel eingeworben - insbesondere für Forschungsvorhaben im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2 Pandemie an der MHH. So konnte sowohl ein wichtiges Verbundforschungsprojekt (Projektleitung: Prof. Dr. Christine Falk) zur Analyse der Immunantwort auf eine SARS-CoV-2 Infektion gefördert werden, als auch eine Toxizitätsstudie zu einem an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) entwickelten Vektor-basierten SARS-CoV-2 Impfstoff für eine Anwendung über die Atemwege (Projektleiter: Prof. Dr. Reinhold Förster). Die Untersuchung der Reaktionen und die Nachverfolgung der Dauer der Veränderungen des Immunsystems infolge einer Infektion mit dem SARS-Coronavirus-2 sollen Aufschlüsse über deren klinische Relevanz

geben. Es gibt Hinweise darauf, dass insbesondere Veränderungen in den zirkulierenden Leukozyten-Untergruppen in engem Zusammenhang mit dem klinischen Krankheitsbild und der Wirksamkeit der Behandlung stehen und dass diese Veränderungen über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben können.

Die Toxizitätsstudie zur inhalativen Gabe des Vektor-basierten SARS-CoV-2 Impfstoffs hingegen ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer geplanten späteren klinischen Phase I Studie im Menschen. Studien zu Vektor-basierten Impfstoffen legen nahe, dass bei einer inhalativen Administration unter anderem hoch aktivierte Effektor- sowie residente Gedächtnis-T- und -B-Zellen induziert werden, die eine wichtige Rolle bei der nachhaltigen Kontrolle einer Virusinfektion spielen. Neben der Förderung einzelner Forschungsprojekte wurden vom DZIF auch flexible Fördermittel zur Stärkung wichtiger Technologiebereiche bereitgestellt. So erhielt die MHH eine finanzielle Förderung für den Ausbau einer Screening-Plattform für (niedermolekulare) chemische Substanzen, welche einen enormen Nutzen für die Identifizierung neuer antiviraler Wirkstoffe gegen Coronaviren und andere virale Krankheitserreger bringt. Die erweiterte Screening-Einheit wurde direkt für eine breit angelegte Wirkstoff-Screening-Kampagne verwendet (Koordination Prof. Dr. Thomas Schulz und Prof. Dr. Thomas Pietschmann), um Breitband-Wirkstoffe gegen Coronaviren zu identifizieren. Finanziert durch die COVID19-Sonderförderung des Landes Niedersachsen (14-76103-184 CORONA-13/20) und durch die Nutzung der DZIF-Screeningplattform, konnten auf diese Weise bereits mehr als 50,000 Verbindungen aus Bibliotheken der MHH, des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, der BASF und des Scripps Institutes untersucht werden. Diese Wirkstoffe umfassen von einzigartigen Naturstoffen bis hin zur größten Repurposing Bank (ReFRAME library) ein weites Spektrum von Verbindungen. Weiterhin wurden Gelder für innovative Technologien zur Analyse immunologischer Botenstoffe (Zytokine) in Blutproben von Patienten bereitgestellt. Dadurch wurden unsere Kapazitäten für Datenerhebungen zur Vorhersage eines Therapieerfolgs und einer individuellen Therapie von COVID-19 Patienten mit einem hohen Risiko für einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf erweitert und gestärkt.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020):

Translationale Infrastrukturen:
DZIF Clinical Trial Unit (DZIF-CTU)
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie

DZIF-CTU: Antibody kinetics in pneumococcal vaccination and duration of protection from pneumonia of haemodialysis patients – a DZIF trans-CTU Study
» Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie

DZIF Biobanking: Dry Biobanking
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

DZIF Biobanking: Extension and technical maintenance of the Central Biosample Register.
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

DZIF MD Programm:
Identifizierung spezifischer Zytokinmuster in Biopsien nach Herztransplantation, die mit der Diagnose einer kardialen Allotransplantat-Vaskulopathie (CAV) korrelieren.
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.);

Role of microbiota-derived short chain fatty acids (SCFAs) in the colonization resistance of antibiotic multi-resistant Enterobacteriaceae (ARE)
» Projektleitung: Schlüter, Dirk (Prof. Dr.), Vital, Marius (Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Nierenzellen als extrahepatischer Ort der Hepatitis E Virusvermehrung
» Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), TWINCORE, Institut für Experimentelle Virologie

Kompetitive Fitness longitudinaler Pseudomonas aeruginosa Isolate von Mukoviszidosepatienten untersucht in Precision Cut Lung Slices und humanen neutrophilen Granulozyten.
» Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. Dr.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie

Bedeutung von Mukosa-assoziierten-invarianten T-Zellen (MAIT-Zellen) bei Patienten mit Hepatitis-E-Virusinfektionen.
» Projektleitung: Kraft, Anke (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Expression und Funktionalität des CFTR-Kanals auf neutrophilen Granulozyten und Makrophagen isoliert aus Maus und Mensch.
» Projektleitung: Munder, Antje (Dr.), Cramer, Nina (Dr.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie

Untersuchung der intestinalen Barriere in Alpk1-/- Organoiden in vitro.
» Projektleitung: Büttner, Manuela (Dr.), Institut für Versuchstierkunde und Zentrales Tierlaboratorium

Longitudinale Dynamik des B-Zellrepertoires nach Lungentransplantation und Korrelation mit frühen Spender-spezifischen anti-HLA Antikörpern.
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie

Explore stress resistance of carbapenem-resistant bacteria during growth with sublethal concentrations of antibiotics.
» Projektleitung: Schlüter, Dirk (Prof. Dr.), Vital, Marius (Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Unterschiede in der Inflammation und Apoptose bei der Ko-Kultivierung bzw. Infektion von Cholangiozyten mit Enterokokken, Streptokokken und Staphylokokken: Ansätze für eine kausale Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC)?
» Projektleitung: Heidrich, Benjamin (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Hochauflösende Immunzellphänotypisierung von zelltherapeutischen Produkten als möglicher Biomarker für den Behandlungserfolg bei Patienten nach Zelltherapie
» Projektleitung: Könecke, Christian (Prof. Dr.), Schultze-Florey, Christian (Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Forschungsprojekte innerhalb der TTUs:
Targeting HIV integration sites for long term remission and cure.
» Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr.), Institut für Experimentelle Hämatologie

An integrated approach for HIV-cure "Shock and Kill" strategies.
» Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Treatment strategies in primary infection to cure HIV (TopHIV).
» Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Testung der DZIF Transplantationskohorte e.V. auf das Hepatitis E Virus
» Projektleitung: Behrendt, Patrick (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Hepatitis B cure
» Projektleitung: Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Novel therapeutic strategies for functional cure of Hepatitis D virus infection
» Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), TWINCORE und Cornberg, Markus (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Development of a prophylactic HCV vaccine candidate.
» Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), TWINCORE, und Krey, Thomas, (Prof. Dr.), Institut für Virologie

HCV Treatment Optimization
» Projektleitung: Maasoumy, Benjamin (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Primary human adult liver stem cells for preclinical infection research and drug testing in vitro.
» Projektleitung: Bock, Michael (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Development of an HCV in vivo vaccine challenge model (Delphi-Vaccine)
» Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), TWINCORE, und Krey, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie

Microbiota-based biomarkers and interventions against GI Infections: Clostridium difficile infection and the intestinal microbiota.
» Projektleitung: Solbach, Philipp (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Host biomarkers of infection control: Clinical, immunological & genomic analysis of immunodeficient patients defining new frontiers of infection-host interaction.
» Projekteiter: Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Host biomarkers of infection control: Immune-regulation of human cytomegalovirus in the immune-compromised host.
» Projektleitung: Kay-Fedorov, Penelope (Dr.), Institut für Virologie, Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Host biomarkers of infection control: Mechanisms of host infection control in immunosuppressed and infection prone individuals.
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie

Antiviral Therapies: Developing novel inhibitors against Herpes Simplex Virus targeting tegumentation and production of infectious virus
» Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Institut für Virologie

Antiviral Therapies: Developing of novel anti-HCMV drugs with new modes of action.
» Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie

Antiviral Therapies: Novel inhibitors of Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)
» Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie

Vaccines: Novel antibodies (with neutralizing and opsonizing characteristics) with clinical potential against viral infections in the immunocompromised host
» Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Messerle, Martin (Prof. Dr.) und Krey, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie

Non-viral gene-edited gp350CAR-T cells against EBV+PTLD
» Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Adoptive cell therapy: Adoptive transfer of antigen-specific T cells as therapy against cytomegalovirus in solid organ transplantation
» Projektleitung: Melk, Annette (Prof. Dr.), Pädiatrisches Forschungszentrum Interdisziplinäre Experimentelle Transplantationsmedizin

PACT trial
» Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Biomarkers and causative factors of complicated and/or protracted Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Munich – FULL STUDY.
» Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie; Falk, Christine (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie

A toxicology study of the MVA-SARS-CoV-2-S vaccine for application into the respiratory tract
» Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Institut für Immunologie

Joint immunomonitoring of SARS-CoV-2/ COVID-19 patients
» Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie

Developing a rodent disease model for Pseudomonas aeruginosa infection in bronchiectasis for drug research.
» Projektleitung: Rademacher, Jessica (PD Dr.), Klinik für Pneumologie; Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. Dr.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Illig, Thomas (Prof. Dr.), Biobank

Originalpublikationen

Abdo M, Watz H, Veith V, Kirsten A M, Biller H, Pedersen F, von Mutius E, Kopp M V, Hansen G, Waschki B, Rabe K F, Trinkmann F, Bahmer T Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma:a longitudinal observational study. Respir Res 2020;21:278

Ackermann M, Haake K, Kempf H, Kaschutnig P, Weiss A C, Nguyen A H H, Abeln M, Merkert S, Kuhnel M P, Hartmann D, Jonigk D, Thum T, Kispert A, Milsom M D, Lachmann N A 3D iPSC-differentiation model identifies interleukin-3 as a regulator of early human hematopoietic specification. Haematologica 2020

Ackermann M, Mentzer S J, Jonigk D Pulmonary Vascular Pathology in Covid-19 Reply. N Engl J Med 2020;383

Ackermann M, Mentzer S J, Jonigk D Visualization of SARS-CoV-2 in the Lung Reply. N Engl J Med 2020;383:2689-2690

Ackermann M, Mentzer S J, Kolb M, Jonigk D Inflammation and intussusceptive angiogenesis in COVID-19:everything in and out of flow. Eur Respir J 2020;56

Ackermann M, Stark H, Neubert L, Schubert S, Borchert P, Linz F, Wagner W L, Stiller W, Wielputz M, Hoefer A, Haverich A, Mentzer S J, Shah H R, Welte T, Kuehnel M, Jonigk D Morpho-molecular motifs of pulmonary neoangiogenesis in interstitial lung diseases. Eur Respir J 2020;55

Ackermann M, Verleden S E, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li W W, Li V W, Mentzer S J, Jonigk D Pulmonary Vascular Endothelialitis Thrombosis and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020

Agne A, Richter K, Tumpara S, Sauer A L, Beckert F, Wrenger S, Zakrzewicz A, Hecker A, Markmann M, Koch C, Zajonz T, Sander M, Boning A, Padberg W, Janciauskiene S, Grau V Does heart surgery change the capacity of α1-antitrypsin to inhibit the ATP-induced release of monocytic interleukin-1β? A preliminary study. Int Immunopharmacol 2020;81:106297

Agne A, Richter K, Tumpara S, Sauer A L, Beckert F, Wrenger S, Zakrzewicz A, Hecker A, Markmann M, Koch C, Zajonz T, Sander M, Boning A, Padberg W, Janciauskiene S, Grau V Does heart surgery change the capacity of alpha1-antitrypsin to inhibit the ATP-induced release of monocytic interleukin-1beta? A preliminary study. Int Immunopharmacol 2020;81:106297

Ahrendt N, Steingrüber T, Rajces A, Lopez-Rodriguez E, Eisenberg T, Magnes C, Madeo F, Sedej S, Schmiedl A, Ochs M, Muhlfeld C, Schipke J Spermidine supplementation and voluntary activity differentially affect obesity-related structural changes in the mouse lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2020

Albert K, Krischer J M, Pfaffenroth A, Wilde S, Lopez-Rodriguez E, Braun A, Smith B J, Knudsen L Hidden Microatelectases Increase Vulnerability to Ventilation-Induced Lung Injury. Front Physiol 2020;11:530485

Alter P, Orszag J, Kellerer C, Kahnert K, Speicher T, Watz H, Bals R, Welte T, Vogelmeier C F, Jorres R A Prediction of air trapping or pulmonary hyperinflation by forced spirometry in COPD patients:results from COSYCONET. ERJ Open Res 2020;6

an de Ven Aajm Alfaro T M, Robinson A, Baumann U, Bergeron A, Burns S O, Condliffe A M, Fevang B, Gennery A R, Haerynck F, Jacob J, Jolles S, Malphettes M, Meignin V, Milota T, van Montfrans J, Prasse A, Quinti I, Renzoni E, Stolz D, Warnatz K, Hurst J R Managing Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders:e-GLILDnet International Clinicians Survey. Front Immunol 2020

Arens J, Grottke O, Haverich A, Maier L S, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Wendel H P, Rossaint R Toward a Long-Term Artificial Lung. Asaio j 2020

Aydin M, Naumova E A, Lutz S, Meyer-Bahlburg A, Arnold W H, Kreppel F, Ehrhardt A, Postberg J, Wirth S Do Current Asthma-Preventive Measures Appropriately Face the World Health Organization's Concerns:A Study Presentation of a New Clinical Prospective Multicentric Pediatric Asthma Exacerbation Cohort in Germany. Front Pediatr 2020;8:57446

Baerlecken N, Pursche N, Witte T, Kniesch K, Hopfner M, Ernst D, Moosig F, Seeliger B, Prasse A Presence of Antibodies Binding to Negative Elongation Factor E in Sarcoidosis. J Clin Med 2020;9

Becker T, Pich A, Tamm S, Hedtfeld S, Ibrahim M, Altmüller J, Dalibor N, Toliat M R, Janciauskiene S, Tummler B, Stanke F Genetic information from discordant sibling pairs points to ESRP2 as a candidate trans-acting regulator of the CF modifier gene SCNN1B. Sci Rep 2020;10:22447

Behr J, Gunther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geißler K, Glaser S, Handzhhiev S, Jonigk D, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Markart P, Prasse A, Schonfeld N, Schupp J C, Sitter H, Muller-Quernheim J, Costabel U , German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. Pneumologie 2020;74:e1

Behr J, Hoeper M M Subtle signs - red flags. Eur Respir J 2020;55

Behr J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Pittrow D, Held M, Klotsche J, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Hagmeyer L, Skowasch D, Meyer J F, Kirschner J, Glaser S, Kahn N, Welte T, Neurohr C, Schwaiblmair M, Bahmer T, Oqueka T, Frankenberger M, Kreuter M Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis:long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. Eur Respir J 2020

Behrends M, Hoffmann I, Marschollek M Teamwork communication and exchange despite Covid-19 - experiences from a digital elective in human medicine studies as part of the HiGHmed project. GMS J Med Educ 2020;37

Behrens G M N, Cossmann A, Stankov M V, Schulte B, Streeck H, Forster R, Bošnjak B, Willenzon S, Boeck A L, Thu Tran A, Thiele T, Graalmann T, Kayser M Z, Zychlinsky Scharff A, Dopfer C, Horke A, Pink I, Witte T, Wetzke M, Ernst D, Jablonka A, Happle C Strategic Anti-SARS-CoV-2 Serology Testing in a Low Prevalence Setting:The COVID-19 Contact (CoCo) Study in Healthcare Professionals. Infect Dis Ther 2020;9:837-849

Behrens G M N, Cossmann A, Stankov M V, Witte T, Ernst D, Happle C, Jablonka A Perceived versus proven SARS-CoV-2-specific immune responses in health-care professionals. Infection 2020:1-4

Benza R L, Corris P A, Klinger J R, Langleben D, Naeije R, Simonneau G, Ghofrani H A, Jansa P, Rosenkranz S, Scelsi L, Thenappan T, Raina A, Meier C, Busse D, Hoeper M M Identifying potential parameters associated with response to switching from a PDE5i to riociguat in RESPITE. Int J Cardiol 2020;317:188-192

Biederer J, Hamer O W, Heussel C P, Kauczor H U, Kuhl H, Ley S, Ley-Zaporozhan J, Muller-Lisse U G, Vogel-Claussen J, Wormanns D Comment on:Diagnostic Reference Levels for Diagnostic and Interventional X-Ray Procedures in Germany:Update and Handling/ Diagnostische Referenzwerte fur diagnostische und interventionelle Rontgenanwendungen in Deutschland:Aktualisierung und Handhabung (Alexander Schegerer Reinhard Loose Lothar J Heuser Gunnar Brix). Rofo 2020;192:82

Biederer J, Ohno Y, Hatabu H, Schiebler M L, van Beek E J R, Vogel-Claussen J, Kauczor H U "Screening for lung cancer:Does MRI have a role?' , European Journal of Radiology 86 (2017) 353-360]. Eur J Radiol 2020;125:108896

Blockus S, Sake S M, Wetzke M, Grethe C, Graalmann T, Pils M, Le Goffic R, Galloux M, Prochnow H, Rox K, Huttel S, Rupcic Z, Wiegmann B, Dijkman R, Rameix-Welti M A, Eleouet J F, Duprex W P, Thiel V, Hansen G, Bronstrup M, Haid S, Pietschmann T Labyrinthopeptins as virolytic inhibitors of respiratory syncytial virus cell entry. Antiviral Res 2020;177:104774

Boesch M, Baty F, Brutsche M H, Tamm M, Roux J, Knudsen L, Gazdhar A, Geiser T, Khan P, Hostettler K E Transcriptomic profiling reveals disease-specific characteristics of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res 2020;21:165

Bojkova D, Bechtel M, McLaughlin K M, McGreig J E, Klann K, Bellinghausen C, Rohde G, Jonigk D, Braubach P, Ciesek S, Münch C, Wass M N, Michaelis M, Cinatl J, Jr Aprotinin Inhibits SARS-CoV-2 Replication. Cells 2020;9

Bormann T, Maus R, Stolper J, Jonigk D, Welte T, Gauldie J, Kolb M R, Maus U A Role of the COX2-PGE(2) axis in S pneumoniae induced exacerbation of experimental fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2020

Boyle E C, Haverich A Microvasculature dysfunction as the common thread between atherosclerosis Kawasaki disease and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-associated multi-system inflammatory syndrome in children. Eur J Cardiothorac Surg 2020;58:1109-1110

Brown K K, Martinez F J, Walsh S L F, Thannickal V J, Prasse A, Schlenker-Herceg R, Goeldner R G, Clerisme-Beaty E, Tetzlaff K, Cottin V, Wells A U The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J 2020;55

Brunkhorst F M, Weigand M A, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen S W, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone H G, Putensen C, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M,er K, Weimann A, Felbinger T W, Axer H , S3 Guidelinesis-prevention diagnosis therapy and aftercare :Long version]. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020;115:37-109

Brunkhorst F M, Weigand M A, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen S W, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone H G, Putensen C, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M,er K, Weimann A, Felbinger T W, Axer H, Heller T, Gagelmann N , S3 guidelinesis-prevention diagnosis treatment and aftercare :Summary of the strong recommendations]. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020;115:178-188

Burchert D, Haller H, Marker-Hermann E, Sieber C, Welte T , Primary care medicine-Part

I :Practice-oriented diagnosis and treatment pathways]. Internist (Berl) 2020;61:1-2

Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral A F S, Kocabaα A, Cherkaski H H, Gulsvik A, Nielsen R, Bateman E, Jithoo A, Mortimer K, Sooronbaev T M, Lawin H, Nejjari C, Elbiaze M, El Rhazi K, Zheng J P, Ran P, Welte T, Obaseki D, Erhabor G, Elsony A, Osman N B, Ahmed R, Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Mannino D M, Bárbara C, Wouters E F M, Idolor L F, Loh L C, Rashid A, Juvekar S, Gislason T, Al Ghobain M, Studnicka M, Harrabi I, Denguezli M, Koul P A, Jenkins C, Marks G, Jõgi R, Hafizi H, Janson C, Tan W C, Aquart-Stewart A, Mbatchou B, Nafees A, Gunasekera K, Seemungal T, Padukudru Anand M, Enright P, Vollmer W M, Blangiardo M, Elfadaly F G, Buist A S Prevalence and Population Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. Am J Respir Crit Care Med 2020

Calabrese F, Schiavon M, Perissinotto E, Lunardi F, Marulli G, Di Gregorio G, Pezzuto F, Edith Vuljan S, Forin E, Wiegmann B, Jonigk D, Warnecke G, Rea F Organ Care System Lung resulted in lower apoptosis and iNOS expression in donor lungs. Am J Transplant 2020;20:3639-3648

Cameli P, Carleo A, Bergantini L, Landi C, Prasse A, Bargagli E Oxidant/Antioxidant Disequilibrium in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis. Inflammation 2020;43:1-7

Carleo A, Landi C, Prasse A, Bergantini L, Cameli P, Janciauskiene S, Rottoli P, Bini L, Bargagli E Proteomic characterization of idiopathic pulmonary fibrosis patients:stable versus acute exacerbation. Monaldi Arch Chest Dis 2020;90

Couch M J, Munidasa S, Rayment J H, Voskrebenzev A, Seethamraju R T, Vogel-Claussen J, Ratjen F, Santyr G Comparison of Functional Free-Breathing Pulmonary (1)H and Hyperpolarized (129)Xe Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Cystic Fibrosis. Acad Radiol 2020

Czerner C P, Schoenfeld C, Cebotari S, Renne J, Kaireit T F, Winther H B, Pohler G H, Olsson K M, Hoeper M M, Wacker F, Vogel-Claussen J Perioperative CTEPH patient monitoring with 2D phase-contrast MRI reflects clinical cardiac and pulmonary perfusion changes after pulmonary endarterectomy. PLoS One 2020;15:e0238171

D'Alessandro M, Bergantini L, Perrone A, Cameli P, Cameli M, Prasse A, Plataroti D, Sestini P, Bargagli E Serial investigation of Angiotensin-Converting Enzyme in sarcoidosis patients treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. Eur J Intern Med 2020

Dahlmann J, Sahabian A, Drick N, Haase A, Gohring G, Lachmann N, Ringshausen F C, Welte T, Martin U, Olmer R Generation of two hiPSC lines (MHHi016-A MHHi016-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous 5 bp duplication (c248_252dup (pGly85Cysfs*11)) in exon 1 of the CCNO gene. Stem Cell Res 2020;46:101850

Danov O, Wolff M, Bartel S, Böhlen S, Obernolte H, Wronski S, Jonigk D, Hammer B, Kovacevic D, Reuter S, Krauss-Etschmann S, Sewald K Cigarette Smoke Affects Dendritic Cell Populations Epithelial Barrier Function and the Immune Response to Viral Infection With H1N1. Front Med (Lausanne) 2020;7:571003

Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok F A, Lang I, Jenkins D, Kim N H, Humbert M, Jais X, Noordegraaf A V, Pepke-Zaba J, Brénot P, Dorfmuller P, Fadel E, Ghofrani H A, Hoeper M M, Jansa P, Madani M, Matsubara H, Ogo T, Grunig E, Galie N, Meyer B, Corkery P, Meszaros G,er E, Simonneau G ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Eur Respir J 2020

Derlin K, Hellms S, Gutberlet M, Peperhove M, Jang M S, Greite R, Hartung D, Derlin T, Fegbeutel C, Tudorache I, Jüttner B, Wiese B, Lichtinghagen R, Haller H, Haverich A, Wacker F, Warnecke G, Gueler F Application of MR diffusion imaging for non-invasive assessment of acute kidney injury after lung transplantation. Medicine (Baltimore) 2020;99:e22445

Derlin T, Jaeger B, Jonigk D, Apel R, Freise J, Shin H O, Weiberg D, Warnecke G, Ross T L, Wester H J, Seeliger B, Welte T, Bengel F M, Prasse A Clinical Molecular Imaging of Pulmonary CXCR4 Expression to Predict Outcome of Pirfenidone Treatment in IPF. Chest 2020

Dillard K J, Ochs M, Niskanen J E, Arumilli M, Donner J, Kyostila K, Hytonen M K, Anttila M, Lohi H Recessive missense LAMP3 variant associated with defect in lamellar body biogenesis and fatal neonatal interstitial lung disease in dogs. PLoS Genet 2020;16:e1008651

Doná D, Torres Canizales J, Benetti E, Cananzi M, De Corti F, Calore E, Hierro L, Ramos Boluda E, Melgosa Hijosa M, Garcia Guereta L, Pérez Martínez A, Barrios M, Costa Reis P, Teixeira A, Lopes M F, Kaliciński P, Branchereau S, Boyer O, Debray D, Sciveres M, Wennberg L, Fischler B, Barany P, Baker A, Baumann U, Schwerk N, Nicastro E, Candusso M, Toporski J, Sokal E, Stephenne X, Lindemans C, Miglinas M, Rascon J, Jara P Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic:Early impact on activity and healthcare. Clin Transplant 2020;34:e14063

Dopfer C, Wetzke M, Zychlinsky Scharff A, Mueller F, Dressler F, Baumann U, Sasse M, Hansen G, Jablonka A, Happle C COVID-19 related reduction in pediatric emergency healthcare utilization - a concerning trend. BMC Pediatr 2020;20:427

Drick N, Dahlmann J, Sahabian A, Haase A, Gohring G, Lachmann N, Ringshausen F C, Welte T, Martin U, Olmer R Generation of two human induced pluripotent stem cell lines (MHHi017-A MHHi017-B) from a patient with primary ciliary dyskinesia carrying a homozygous mutation (c7915C > T , pArg2639*]) in the DNAH5 gene. Stem Cell Res 2020;46:101848

Drick N, Milger K, Seeliger B, Fuge J, Korn S, Buhl R, Schuhmann M, Herth F, Kendziora B, Behr J, Kneidinger N, Bergmann K C, Taube C, Welte T, Suhling H Switch from IL-5 to IL-5-Receptor α Antibody Treatment in Severe Eosinophilic Asthma. J Asthma Allergy 2020;13:605-614

Duerr J, Leitz D H W, Szczygiel M, Dvornikov D, Fraumann S G, Kreutz C, Zadora P K, Seyhan Agircan A, Konietzke P, Engelmann T A, Hegermann J, Mulugeta S, Kawabe H, Knudsen L, Ochs M, Rotin D, Muley T, Kreuter M, Herth F J F, Wielputz M O, Beers M F, Klingmüller U, Mall M A Conditional deletion of Nedd4-2 in lung epithelial cells causes progressive pulmonary fibrosis in adult mice. Nat Commun 2020;11:2012

Eckermann M, Frohn J, Reichardt M, Osterhoff M, Sprung M, Westermeier F, Tzankov A, Werlein C, Kuhnel M, Jonigk D, Salditt T 3d virtual pathohistology of lung tissue from COVID-19 patients based on phase contrast x-ray tomography. Elife 2020;9

Ferraz Cavalcanti P E, Sá Mpbo Lins R F A, Cavalcanti C V, Lima R C, Cvitkovic T, Bobylev D, Boethig D, Beerbaum P, Sarikouch S, Haverich A, Horke A Three-step preoperative sequential planning for pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of Fallot using computed tomography. Eur J Cardiothorac Surg 2020

Findeisen K, Morticelli L, Goecke T, Kolbeck L, Ramm R, Höffler H K, Brandes G, Korossis S, Haverich A, Hilfiker A Toward acellular xenogeneic heart valve prostheses:Histological and biomechanical characterization ofellularized and enzymatically deglycosylated porcine pulmonary heart valve matrices. Xenotransplantation 2020;27:e12617

Fischer S, Dethlefsen S, Klockgether J, Tummler B Phenotypic and Genomic Comparison of the Two Most Common ExoU-Positive Pseudomonas aeruginosa Clones PA14 and ST235. mSystems 2020;5

Fong K M, Welte T World Lung Day:what why and where to? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2020;319:L527-l533

Fong K M, Welte T World Lung Day;what why and where to? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2020

Forstner C, Patchev V, Rohde G, Rupp J, Witzenrath M, Welte T, Burgmann H, Pletz M W Rate and Predictors of Bacteremia in Afebrile Community-Acquired Pneumonia.. Chest 2020;157:529-539

Frye B C, Schupp J C, Rothe M E, Kohler T C, Prasse A, Zissel G, Vach W, Muller-Quernheim J The value of bronchoalveolar lavage for discrimination between healthy and diseased individuals. J Intern Med 2020;287:54-65

Gaga M, Stolz D, Chorostowska-Wynimko J, Welte T, Simonds A Respiratory medicine is not gender blind. Eur Respir J 2020;55

George L, Taylor A R, Esteve-Codina A, Soler Artigas M, Thun G A, Bates S, Pavlidis S, Wagers S, Boland A, Prasse A, Boschetto P, Parr D G, Nowinski A, Barta I, Hohlfeld J, Greulich T, van den Berge M, Hiemstra P S, Timens W, Hinks T, Wenzel S, Siddiqui S, Richardson M, Venge P, Heath S, Gut I, Tobin M D, Edwards L, Riley J H, Djukanovic R, Auffray C, De-Meulder B, Erik-Dahlen S, Adcock I M, Chung K F, Ziegler-Heitbrock L, Sterk P J, Singh D, Brightling C E Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. Allergy 2020;75:370-380

Glandorf J, Klimes F, Voskrebenzev A, Gutberlet M, Behrendt L, Crisosto C, Wacker F, Ciet P, Wild J M, Vogel-Claussen J Comparison of phase-resolved functional lung (PREFUL) MRI derived per-

fusion and ventilation parameters at 15T and 3T in healthy volunteers. PLoS One 2020;15:e0244638

Glandorf J, Klimes F, Voskrebenzev A, Gutberlet M, Wacker F, Vogel-Claussen J Effect of intravenously injected gadolinium-based contrast agents on functional lung parameters derived by PREFUL MRI. Magn Reson Med 2020;83:1045-1054

Gloeckl R, Nell C, Schneeberger T, Jarosch I, Boensch M, Watz H, Wirtz H, Welte T, Kenn K, Koczulla A R Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with advanced lymphangioleiomyomatosis (LAM) compared with COPD - a retrospective analysis. Orphanet J Rare Dis 2020;15:255

Greer M, Welte T Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2020

Greimelmaier K, Wohlschläger J, Probst A, Hager T, Wardelmann E, Werlein C, Jonigk D, Müller K M , Mesothelial proliferation of the tunica vaginalis testis]. Pathologe 2020

Greulich T, Altraja A, Barrecheguren M, Bals R, Chlumsky J, Chorostowska-Wynimko J, Clarenbach C, Corda L, Corsico A G, Ferrarotti I, Esquinas C, Gouder C, Hecimovic A, Ilic A, Ivanov Y, Janciauskiene S, Janssens W, Kohler M, Krams A, Lara B, Mahadeva R, McElvaney G, Mornex J F, Parr D, Piitulainen E, Schmid-Scherzer K, Seersholm N, Stockley R A, Stolk J, Sucena M, Tanash H, Turner A, Ulmeanu R, Wilkens M, Yorgancioglu A, Zaharie A, Miravitlles M Protocol for the EARCO Registry:a pan-European observational study in patients with alpha1-antitrypsin deficiency. ERJ Open Res 2020;6

Griese M, Costa S, Linnemann R W, Mall M A, McKone E F, Polineni D, Quon B S, Ringshausen F C, Taylor-Cousar J L, Withers N J, Moskowitz S M, Daines C L Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for ≥24 Weeks in People With CF and ≥1 F508del Allele:Interim Results of an Open-Label Phase Three Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2020

Griese M, Kohler M, Witt S, Sebah D, Kappler M, Wetzke M, Schwerk N, Emiralioglu N, Kiper N, Kronfeld K, Ruckes C, Rock H, Anthony G, Seidl E Prospective evaluation of hydroxychloroquine in pediatric interstitial lung diseases:Study protocol for an investigator-initiated randomized controlled parallel-group clinical trial. Trials 2020;21:307

Habener A, Happle C, Grychtol R M, Skuljec J, Busse M, Daluge K, Obernolte H, Sewald K, Braun A, Meyer-Bahlburg A, Hansen G Regulatory B cells control airway hyperreactivity and lung remodeling in a murine asthma model. J Allergy Clin Immunol 2020

Hagner M, Albrecht M, Guerra M, Braubach P, Halle O, Zhou-Suckow Z, Butz S, Jonigk D, Hansen G, Schultz C, Dittrich A M, Mall M A IL-17A from innate and adaptive lymphocytes contributes to inflammation and damage in cystic fibrosis lung disease. Eur Respir J 2020

Harbaum L, Fuge J, Kamp J C, Hennigs J K, Simon M, Sinning C, Oqueka T, Grimminger J, Olsson K M, Hoeper M M, Klose H Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2020;318:131-137

Harrison T, Canonica G W, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, Valero A, Gemzoe K, Maxwell A, Joksaite S, Yang S, Howarth P, Van Dyke M K Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study:initial analysis. Eur Respir J 2020;56

Harrison T, Canonica G W, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, Valero A, Gemzoe K, Maxwell A, Joksaite S, Yang S, Howarth P, Van Dyke M K Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study - initial analysis. Eur Respir J 2020

Henderson B, Ruszkiewicz D M, Wilkinson M, Beauchamp J D, Cristescu S M, Fowler S J, Salman D, Di Francesco F, Koppen G, Langejuergen J, Holz O, Hadjithekli A, Moreno S, Pedrotti M, Sinues P, Slingers G, Wilde M, Lomonaco T, Zanella D, Zenobi R, Focant J F, Grassin-Delyle S, Franchina F A A, Malásková M, Stefanuto P H, Pugliese G,hew C A, Thomas C L P A benchmarking protocol for breath analysis:the peppermint experiment. J Breath Res 2020

Herth F, Hohlfeld J M, Haas J, de la Hoz A, Jin X, Kreitner K F, Vogelmeier C, Vogel-Claussen J, Watz H The effect of tiotropium/olodaterol versus fluticasone propionate/salmeterol on left ventricular filling and lung hyperinflation in patients with COPD. BMJ Open Respir Res 2020;7

Hetzel M, Lopez-Rodriguez E, Mucci A, Nguyen A H H, Suzuki T, Shima K, Buchegger T, Dettmer S, Rodt T, Bankstahl J P, Malik P, Knudsen L, Schambach A, Hansen G,

Trapnell B C, Lachmann N, Moritz T Effective hematopoietic stem cell-based gene therapy in a murine model of hereditary pulmonary alveolar proteinosis. Haematologica 2020;105:1147-1157

Hirsch F W, Sorge I, Vogel-Claussen J, Roth C, Grafe D, Pats A, Voskrebenzev A, Anders R M The current status and further prospects for lung magnetic resonance imaging in pediatric radiology. Pediatr Radiol 2020;50:734-749

Hoeper M M Exercise Pulmonary Hypertension Is Back. J Am Coll Cardiol 2020;75:27-28

Hoeper M M Pulmonary Artery Denervation:The New Kid on the Block? J Am Coll Cardiol 2020;76:927-929

Hoeper M M, Gomez Sanchez M A, Humbert M, Pittrow D, Simonneau G, Gall H, Grunig E, Klose H, Halank M, Langleben D, Snijder R J, Escribano Subias P, Mielniczuk L M, Lange T J, Vachiery J L, Wirtz H, Helmersen D S, Tsangaris I, Barbera J A, Pepke-Zaba J, Boonstra A, Rosenkranz S, Ulrich S, Steringer-Mascherbauer R, Delcroix M, Jansa P, Simkova I, Giannakoulas G, Klotsche J, Williams E, Meier C, Ghofrani H A Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension:Final safety data from the EXPERT registry. Respir Med 2020;177:106241

Hoeper M M, Pausch C, Grunig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson K M, Vizza C D, Gall H, Benjamin N, Distler O, Opitz C, Gibbs J S R, Delcroix M, Ghofrani H A, Rosenkranz S, Ewert R, Kaemmerer H, Lange T J, Kabitz H J, Skowasch D, Skride A, Jurevičienė E, Paleviciute E, Miliauskas S, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Wirtz H, Pfeuffer-Jovic E, Harbaum L, Scholtz W, Dumitrescu D, Bruch L, Coghlan G, Neurohr C, Tsangaris I, Gorenflo M, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Held M Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. J Heart Lung Transplant 2020;39:1435-1444

Hofer A, Jonigk D, Hartleben B, Verboom M, Hallensleben M, Hubscher S G, Manns M P, Jaeckel E, Taubert R DSA Are Associated With More Graft Injury More Fibrosis and Upregulation of Rejection-associated Transcripts in Subclinical Rejection. Transplantation 2020;104:551-561

Hollwedel F D, Maus R, Stolper J, Khan A, Stocker B L, Timmer M S M, Lu X, Pich A, Welte T, Yamasaki S, Maus U A Overexpression of Macrophage-Inducible C-Type Lectin Mincle Aggravates Proinflammatory Responses to Streptococcus pneumoniae with Fatal Outcome in Mice. J Immunol 2020;205:3390-3399

Holz O, DeLuca D S, Roepcke S, Illig T, Weinberger K M, Schudt C, Hohlfeld J M Smokers with COPD Show a Shift in Energy and Nitrogen Metabolism at Rest and During Exercise. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:1-13

Holz O, Waschki B, Watz H, Kirsten A, Abdo M, Pedersen F, Weckmann M, Fuchs O, Dittrich A M, Hansen G, Kopp M V, V Mutius E Rabe K F, Hohlfeld J M, Bahmer T Breath volatile organic compounds and inflammatory markers in adult asthma patients - negative results from the ALLIANCE cohort. Eur Respir J 2020

Huppertz C, Jager B, Wieczorek G, Engelhard P, Oliver S J, Bauernfeind F G, Littlewood-Evans A, Welte T, Hornung V, Prasse A The NLRP3 inflammasome pathway is activated in sarcoidosis and involved in granuloma formation. Eur Respir J 2020;55

Ichanti H, Sladic S, Kalies S, Haverich A, Andree B, Hilfiker A Characterization of Tissue Engineered Endothelial Cell Networks in Composite Collagen-Agarose Hydrogels. Gels 2020;6

Ius F, Aburahma K, Boethig D, Salman J, Sommer W, Draeger H, Poyanmehr R, Avsar M, Siemeni T, Bobylev D, Optenhoefel J, Wiesner O, Greer M, Schwerk N, Hoeper M M, Welte T, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G, Gottlieb J, Tudorache I Long-term outcomes after intraoperative extracorporeal membrane oxygenation during lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2020;39:915-925

Ius F, Muller C, Sommer W, Verboom M, Hallensleben M, Salman J, Siemeni T, Kuhn C, Avsar M, Bobylev D, Poyanmehr R, Erdfelder C, Bothig D, Carlens J, Bayir L, Hansen G, Blasczyk R, Falk C, Tecklenburg A, Haverich A, Tudorache I, Schwerk N, Warnecke G Six-year experience with treatment of early donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric lung transplantation using a human immunoglobulin-based protocol. Pediatr Pulmonol 2020;55:754-764

Ius F, Salman J, Knoefel A K, Sommer W, Nakagiri T, Verboom M, Siemeni T, Poyanmehr R, Bobylev D, Kuehn C, Avsar M, Erdfelder

C, Hallensleben M, Boethig D, Hecker H, Schwerk N, Mueller C, Welte T, Falk C, Preissler G, Haverich A, Tudorache I, Warnecke G Increased frequency of CD4(+) CD25(high) CD127(low) T cells early after lung transplant is associated with improved graft survival - a retrospective study. Transpl Int 2020;33:503-516

Jager B, Klatt D, Plappert L, Golpon H, Lienenklaus S, Barbosa P D, Schambach A, Prasse A CXCR4/MIF axis amplifies tumor growth and epithelial-mesenchymal interaction in non-small cell lung cancer. Cell Signal 2020;73:109672

Janciauskiene S The Beneficial Effects of Antioxidants in Health And Diseases. Chronic Obstr Pulm Dis 2020;7

Janciauskiene S, DeLuca D S, Barrecheguren M, Welte T, Miravitlles M Serum Levels of Alpha1-antitrypsin and Their Relationship With COPD in the General Spanish Population. Arch Bronconeumol 2020;56:76-83

Janciauskiene S, Royer P J, Fuge J, Wrenger S, Chorostowska-Wynimko J, Falk C, Welte T, Reynaud-Gaubert M, Roux A, Tissot A, Magnan A Plasma Acute Phase Proteins as Predictors of Chronic Lung Allograft Dysfunction in Lung Transplant Recipients. J Inflamm Res 2020;13:1021-1028

Janke F, Bozorgmehr F, Wrenger S, Dietz S, Heussel C P, Heussel G, Silva C F, Rheinheimer S, Feisst M, Thomas M, Golpon H, Gunther A, Sültmann H, Muley T, Janciauskiene S, Meister M, Schneider M Ael Liquid Biomarker Panels for A Very Early Response Capturing of NSCLC Therapies in Advanced Stages. Cancers (Basel) 2020;12

Jansing J C, Fiedler J, Pich A, Viereck J, Thum T, Muhlfeld C, Brandenberger C miR-21-KO Alleviates Alveolar Structural Remodeling and Inflammatory Signaling in Acute Lung Injury. Int J Mol Sci 2020;21

Janssens U, Michels G, Karagiannidis C, Riessen R, Busch H J, Welte T, Werdan K, Buerke M, John S, Kluge S , Presumed consent for organ donation? :A survey among members of the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine]. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020;115:239-244

Jarosch I, Schneeberger T, Gloeckl R, Kreuter M, Frankenberger M, Neurohr C, Prasse A, Freise J, Behr J, Hitzl W, Koczulla A R, Kenn K Short-Term Effects of Comprehensive Pulmonary Rehabilitation and its Maintenance in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Controlled Trial. J Clin Med 2020;9

Jendrny P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus Adme Ebbers J, Pilchová V, Pink I, Welte T, Manns M P, Fathi A, Ernst C, Addo M M, Schalke E, Volk H A Scent dog identification of samples from COVID-19 patients - a pilot study. BMC Infect Dis 2020;20:536

Jirmo A C, Busse M, Happle C, Skuljec J, Daluge K, Habener A, Grychtol R, DeLuca D S, Breiholz O D, Prinz I, Hansen G IL-17 regulates DC migration to the peribronchial LNs and allergen presentation in experimental allergic asthma. Eur J Immunol 2020

Jirmo A C, Rossdam C, Grychtol R, Happle C, Gerardy-Schahn R, Buettner F F R, Hansen G Differential expression patterns of glycosphingolipids and C-type lectin receptors on immune cells in absence of functional regulatory T cells. Immun Inflamm Dis 2020

Joannidis M, Forni L G, Klein S J, Honore P M, Kashani K, Ostermann M, Prowle J, Bagshaw S M, Cantaluppi V, Darmon M, Ding X, Fuhrmann V, Hoste E, Husain-Syed F, Lubnow M, Maggiorini M, Meersch M, Murray P T, Ricci Z, Singbartl K, Staudinger T, Welte T, Ronco C, Kellum J A Lung-kidney interactions in critically ill patients:consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. Intensive Care Med 2020;46:654-672

Joean O, Thiele T, Schutz K, Schwerk N, Sedlacek L, Kalsdorf B, Baumann U, Stoll M Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis:a report of cosmopolitan microbial migration and an analysis of best management practices. BMC Infect Dis 2020;20:678

Kaemmerer H, Gorenflo M, Huscher D, Pittrow D, Apitz C, Baumgartner H, Berger F, Bruch L, Brunnemer E, Budts W, Claussen M, Coghlan G, Dähnert I, Delcroix M, Distler O, Dittrich S, Dumitrescu D, Ewert R, Faehling M, Germund I, Ghofrani H A, Grohe C, Grossekreymborg K, Halank M, Hansmann G, Harzheim D, Nemes A, Havasi K, Held M, Hoeper M M, Hofbeck M, Hohenfrost-Schmidt W, Jurevičienė E, Gumbienė L, Kabitz H J, Klose H, Köhler T, Konstantinides S, Koestenberger M, Kozlik-Feldmann R, Kramer H H, Kropf-Sanchen C, Lammers A, Lange T, Meyn

P, Miera O, Milger-Kneidinger K, Neidenbach R, Neurohr C, Opitz C, Perings C, Remppis B A, Riemekasten G, Scelsi L, Scholtz W, Simkova I, Skowasch D, Skride A, Stahler G, Stiller B, Tsangaris I, Vizza C D, Vonk Noordegraaf A, Wilkens H, Wirtz H, Diller G P, Grunig E, Rosenkranz S Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease:Real-World Data from the International COMPERA-CHD Registry. J Clin Med 2020;9

Kahnert K, Fohrenbach M, Lucke T, Alter P, Trudzinski F T, Bals R, Lutter J I, Timmermann H, Sohler S, Forderreuther S, Nowak D, Watz H, Waschki B, Behr J, Welte T, Vogelmeier C F, Jorres R A The impact of COPD on polyneuropathy:results from the German COPD cohort COSYCONET. Respir Res 2020;21:28

Kahnert K, Jorres R A, Kauczor H U, Biederer J, Jobst B, Alter P, Biertz F, Mertsch P, Lucke T, Lutter J I, Trudzinski F C, Behr J, Bals R, Watz H, Vogelmeier C F, Welte T Relationship between clinical and radiological signs of bronchiectasis in COPD patients:Results from COSYCONET. Respir Med 2020;172:106117

Kamp J C, Jonigk D D, Hinrichs J B, Hoeper M M, Schönhofer B, Ernst D, Welte T, Suhling H Recurrent Life-threatening Pneumonitis in a 37-Year-Old Woman. Chest 2020;158:e127-e132

Kang M H, van Lieshout L P, Xu L, Domm J M, Vadivel A, Renesme L, Muhlfeld C, Hurskainen M, Mižíková I, Pei Y, van Vloten J P, Thomas S P, Milazzo C, Cyr-Depauw C, Whitsett J A, Nogee L M, Wootton S K, Thébaud B A lung tropic AAV vector improves survival in a mouse model of surfactant B deficiency. Nat Commun 2020;11:3929

Kanwar M K, Gomberg-Maitland M, Hoeper M, Pausch C, Pittow D, Strange G, Anderson J J, Zhao C, Scott J V, Druzdzel M J, Kraisangka J, Lohmueller L, Antaki J, Benza R L Risk stratification in pulmonary arterial hypertension using Bayesian analysis. Eur Respir J 2020

Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, Klauber J, Janssens U, Marx G, Weber-Carstens S, Kluge S, Pfeifer M, Grabenhenrich L, Welte T, Busse R Case characteristics resource use and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals:an observational study. Lancet Respir Med 2020;8:853-862

Kauffmann-Guerrero D, Tufman A, Kahnert K, Bollmann B A, Reu S, Syunyaeva Z, Schneider C, Manapov F, Huber R M, Golpon H Response to Checkpoint Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer with Molecular Driver Alterations. Oncol Res Treat 2020:1-9

Kayser M Z, Valtin C, Greer M, Karow B, Fuge J, Gottlieb J Video Consultation During the COVID-19 Pandemic:A Single Center's Experience with Lung Transplant Recipients. Telemed J E Health 2020

Kern A L, Biller H, Klimes F, Voskrebenzev A, Gutberlet M, Renne J, Muller M, Holz O, Wacker F, Hohlfeld J M, Vogel-Claussen J Noninvasive Monitoring of the Response of Human Lungs to Low-Dose Lipopolysaccharide Inhalation Challenge Using MRI:A Feasibility Study. J Magn Reson Imaging 2020;51:1669-1676

Kern A L, Gutberlet M, Moher Alsady T, Welte T, Wacker F, Hohlfeld J M, Vogel-Claussen J Investigating short-time diffusion of hyperpolarized (129) Xe in lung air spaces and tissue:A feasibility study in chronic obstructive pulmonary disease patients. Magn Reson Med 2020;84:2133-2146

Khan A, Hollwedel F, Maus U A, Stocker B L, Timmer M S M Synthesis of alpha-Glucosyl Diacylglycerides as potential adjuvants for Streptococcus pneumoniae vaccines. Carbohydr Res 2020;489:107951

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C German recommendations for critically ill patients with COVID 19. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020:1-4

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C , Recommendations for critically ill patients with COVID-19]. Med Klin Intensivmed Notfmed 2020;115:175-177

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Salzberger B, Gastmeier P, Langer F, Welper M, Westhoff M, Pfeifer M, Hoffmann F, Böttiger B W, Marx G, Karagiannidis C Recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19 :Version 3 S1 guideline. Anaesthesist 2020:1-11

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Salzberger B, Gastmeier P, Langer F, Wepler M, Westhoff M, Pfeifer M, Hoffmann F, Böttiger B W, Marx G, Karagiannidis C , German recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19-version 3]. Pneumologe (Berl) 2020:1-12

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Salzberger B, Gastmeier P, Langer F, Wepler M, Westhoff M, Pfeifer M, Hoffmann F, Böttiger B W, Marx G, Karagiannidis C , German recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19-version 3 :S1-guideline]. Anaesthesist 2020;69:653-664

Kolmert J, Gómez C, Balgoma D, Sjödin M, Bood J, Konradsen J R, Ericsson M, Thörngren J O, James A, Mikus M, Sousa A R, Riley J H, Bates S, Bakke P S, Pandis I, Caruso M, Chanez P, Fowler S J, Geiser T, Howarth P, Horvath I, Krug N, Montuschi P, Sanak M, Behndig A, Shaw D E, Knowles R G, Holweg C T J, Wheelock Å M, Dahlen B, Nordlund B, Alving K, Hedlin G, Chung K F, Adcock I M, Sterk P J, Djukanovic R, Dahlen S E, Wheelock C E Urinary Leukotriene E4 and Prostaglandin D2 Metabolites Increase in Adult and Childhood Severe Asthma Characterized by Type-2 Inflammation. Am J Respir Crit Care Med 2020

Krempaska K, Barnowski S, Gavini J, Hobi N, Ebener S, Simillion C, Stokes A, Schliep R, Knudsen L, Geiser T K, Funke-Chambour M Correction to:Azithromycin has enhanced effects on lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients compared to controls. Respir Res 2020;21:29

Krempaska K, Barnowski S, Gavini J, Hobi N, Ebener S, Simillion C, Stokes A, Schliep R, Knudsen L, Geiser T K, Funke-Chambour M Azithromycin has enhanced effects on lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients compared to controls , corrected]. Respir Res 2020;21:25

Krowka M, Cottreel E, Hoeper M M, Kim N H, Martin N, Sitbon O, Bosch J Macitentan improves risk categorization for liver transplant mortality in patients with portopulmonary hypertension:A PORTICO study post-hoc analysis. Liver Transpl 2020

Kuntz M, Kohlfurst D S, Feiterna-Sperling C, Kruger R, Baumann U, Buchtala L, Elling R, Grote V, Hubner J, Hufnagel M, Kaiser-Labusch P, Liese J, Otto E M, Rose M A, Schneider C, Schuster V, Seidl M, Sommerburg O, Vogel M, von Bernuth H, Weiss M, Zimmermann T, Nieters A, Zenz W, Henneke P Risk Factors for Complicated Lymphadenitis Caused by Nontuberculous Mycobacteria in Children. Emerg Infect Dis 2020;26:579-586

Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenzev A, Alsady T M, Hoeper M M, Gall H, Roller F, Harth S, Steiner D, Krombach G, Ghofrani H A, Rengier F, Heußel C P, Grunig E, Beitzke D, Hacker M, Lang I M, Behr J, Bartenstein P, Dinkel J, Schmidt K H, Kreitner K F, Frauenfelder T, Ulrich S, Hamer O W, Pfeifer M, Johns C S, Kiely D G, Swift A J, Wild J, Vogel-Claussen J Comparison of MRI and VQ-SPECT as a Screening Test for Patients With Suspected CTEPH:CHANGE-MRI Study Design and Rationale. Front Cardiovasc Med 2020;7:51

Laws H J, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Christopeit M, Hecht J, Heininger U, Hilgendorf I, Kern W, Kling K, Kobbe G, Külper W, Lehrnbecher T, Meisel R, Simon A, Ullmann A, de Wit M, Zepp F. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020

Lechowicz U, Rudzinski S, Jezela-Stanek A, Janciauskiene S, Chorostowska-Wynimko J Post-Translational Modifications of Circulating Alpha-1-Antitrypsin Protein. Int J Mol Sci 2020;21

Lee C, Klockgether J, Fischer S, Trcek J, Tummler B, Romling U Why? - Successful Pseudomonas aeruginosa clones with a focus on clone C. FEMS Microbiol Rev 2020;44:740-762

Leuschner G, Klotsche J, Kreuter M, Prasse A, Wirtz H, Pittrow D, Frankenberger M, Behr J, Kneidinger N Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Elderly Patients:Analysis of the INSIGHTS-IPF Observational Study. Front Med (Lausanne) 2020

Lipus A, Janosz E, Ackermann M, Hetzel M, Dahlke J, Buchegger T, Wunderlich S, Martin U, Cathomen T, Schambach A, Moritz T, Lachmann N Targeted Integration of Inducible Caspase-9 in Human iPSCs Allows Efficient in vitro Clearance of iPSCs and iPSC-Macrophages. Int J Mol Sci 2020;21

Litzkendorf S, Frank M, Babac A, Rosenfeldt D, Schauer F, Hartz T, Graf von der Schulenburg J M Use and importance of different information sources among patients with rare diseases and their relatives over time:a qualitative study. BMC Public Health 2020;20:860

Liu B, Lindner P, Jirmo A C, Maus U, Illig T, DeLuca D S A comparison of curated gene sets versus transcriptomics-derived gene signatures for detecting pathway activation in immune cells. BMC Bioinformatics 2020;21:28

Loebinger M R, Polverino E, Chalmers J D, Tiddens Hawm Goossens H, Tunney M, Ringshausen F C, Hill A T, Pathan R, Angyalosi G, Blasi F, Elborn S J, Haworth C

S Efficacy and safety of TOBI Podhaler® in Pseudomonas aeruginosa-infected bronchiectasis patients:iBEST study. Eur Respir J 2020

Lopez-Rodriguez E, Ochs M Reply to 'Comments on "Air Space Distension Precedes Spontaneous Fibrotic Remodeling and Impaired Cholesterol Metabolism in the Absence of Surfactant Protein C"'. Am J Respir Cell Mol Biol 2020

Lutter J I, Jorres R A, Welte T, Watz H, Waschki B, Alter P, Trudzinski F C, Ohlander J, Behr J, Bals R, Studnicka M, Holle R, Vogelmeier C F, Kahnert K Impact of Education on COPD Severity and All-Cause Mortality in Lifetime Never-Smokers and Longtime Ex-Smokers:Results of the COSYCONET Cohort. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:2787-2798

Lyutenski S, Erfurt P, Ochs M, Lenarz T Reprint of Corrosion casting of the temporal bone:Review of the technique. Ann Anat 2020;230:151518

Macleod T, Ainscough J S, Hesse C, Konzok S, Braun A, Buhl A L, Wenzel J, Bowyer P, Terao Y, Herrick S, Wittmann M, Stacey M The Proinflammatory Cytokine IL-36γ Is a Global Discriminator of Harmless Microbes and Invasive Pathogens within Epithelial Tissues. Cell Rep 2020;33:108515

Martin-Fernandez M, Bravo García-Morato M, Gruber C, Murias Loza S, Malik M N H, Alsohime F, Alakeel A, Valdez R, Buta S, Buda G, Marti M A, Larralde M, Boisson B, Feito Rodriguez M, Qiu X, Chrabieh M, Al Ayed M, Al Muhsen S, Desai J V, Ferre E M N, Rosenzweig S D, Amador-Borrero B, Bravo-Gallego L Y, Olmer R, Merkert S, Bret M, Sood A K, Al-Rabiaah A, Temsah M H, Halwani R, Hernandez M, Pessler F, Casanova J L, Bustamante J, Lionakis M S, Bogunovic D Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions. Cell Rep 2020;31:107633

Maschke S K, Werncke T, Becker L S, Dewald C L A, Meine T C, Olsson K M, Fuge J, Hoeper M M, Wacker F K, Meyer B C, Hinrichs J B The Value of C-Arm Computed Tomography in Addition to Conventional Digital Subtraction Angiography in the Diagnostic Work-up of Patients with Suspected Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension:An Update of 300 Patients. Acad Radiol 2020

Matamala N, Gomez-Mariano G, Perez J A, Baladrón B, Torres-Durán M, Michel F J, Saez R, Hernández-Pérez J M, Belmonte I, Rodriguez-Frias F, Blanco I, Strnad P, Janciauskiene S, Martinez-Delgado B New cis-Acting Variants in PI*S Background Produce Null Phenotypes Causing Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Cell Mol Biol 2020;63:444-451

Meine T C, Dewald C L A, Becker L S, Mähringer-Kunz A, Massoumy B, Maschke S K, Kirstein M M, Werncke T, Wacker F K, Meyer B C, Hinrichs J B Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement:portal vein puncture guided by 3D/2D image registration of contrast-enhanced multi-detector computed tomography and fluoroscopy. Abdom Radiol (NY) 2020

Merkert S, Jaboreck M C, Engels L, Malik M N H, Gohring G, Pessler F, Martin U, Olmer R Generation of two human ISG15 knockout iPSC clones using CRISPR/Cas9 editing. Stem Cell Res 2020;50:102135

Merkert S, Schubert M, Haase A, Janssens H M, Scholte B, Lachmann N, Gohring G, Martin U Generation of an induced pluripotent stem cell line (MHHi018-A) from a patient with Cystic Fibrosis carrying pAsn1303Lys (N1303K) mutation. Stem Cell Res 2020;44:101744

Meyer B C, Hinrichs J B, Ivanyi P, Ehrlich S, Greer M, Hoeper M M, Busch M Extracorporeal portosystemic shunt in secondary Budd-Chiari syndrome. J Hepatol 2020;73:974-976

Minso R, Schulz A, Dopfer C, Alfeis N, Barneveld A V, Makartian-Gyulumyan L, Hansen G, Junge S, Muller C, Ringshausen F C C, Sauer-Heilborn A, Stanke F, Stolpe C, Tamm S, Welte T, Dittrich A M, Tummler B Intestinal current measurement and nasal potential difference to make a diagnosis of cases with inconclusive CFTR genetics and sweat test. BMJ Open Respir Res 2020;7

Mohn N, Mahjoub S, Gutzmer R, Satzger I, Beutel G, Ivanyi P, Golpon H, Wattjes M P, Stangel M, Skripuletz T Diagnosis and Differential Diagnosis of Neurological Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. J Oncol 2020;2020:8865054

Moye S, Bormann T, Maus R, Sparwasser T, Sandrock I, Prinz I, Warnecke G, Welte T, Gauldie J, Kolb M, Maus U A Regulatory T Cells Limit Pneumococcus-Induced Exacerbation of Lung Fibrosis in Mice. J Immunol 2020;204:2429-2438

Mund E, Salem J, Kreipe H H, Hussein K Clinically latent and autopsy-verified inflammatory disorders and malignant tumours in transplant patients. J Clin Pathol 2020

Munidasa S, Couch M J, Rayment J H, Voskrebenzev A, Seethamraju R, Vogel-Claussen J, Ratjen F, Santyr G Free-breathing MRI for Monitoring Ventilation Changes following Antibiotic Treatment of Pulmonary Exacerbations in Pediatric Cystic Fibrosis. Eur Respir J 2020

Neubert L, Borchert P, Stark H, Hoefer A, Vogel-Claussen J, Warnecke G, Eubel H, Kuenzler P, Kreipe H H, Hoeper M M, Kuehnel M, Jonigk D Molecular Profiling of Vascular Remodeling in Chronic Pulmonary Disease. Am J Pathol 2020

Nohre M, Paslakis G, Albayrak Ö Bauer-Hohmann M, Brederecke J, Eser-Valeri D, Tudorache I, de Zwaan M Factor Analyses and Validity of the Transplant Evaluation Rating Scale (TERS) in a Large Sample of Lung Transplant Candidates. Front Psychiatry 2020;11:373

Nowak-Imialek M, Wunderlich S, Herrmann D, Breitschuh-Leibling S, Gohring G, Petersen B, Klein S, Baulain U, Lucas-Hahn A, Martin U, Niemann H In Vitro and In Vivo Interspecies Chimera Assay Using Early Pig Embryos. Cell Reprogram 2020;22:118-133

Obert A J, Gutberlet M, Kern A L, Kaireit T F, Grimm R, Wacker F, Vogel-Claussen J (1) H-guided reconstruction of (19) F gas MRI in COPD patients. Magn Reson Med 2020;84:1336-1346

Ochs M, Hegermann J, Lopez-Rodriguez E, Timm S, Nouailles G, Matuszak J, Simmons S, Witzenrath M, Kuebler W M On Top of the Alveolar Epithelium:Surfactant and the Glycocalyx. Int J Mol Sci 2020;21

Odak I, Barros-Martins J, Bošnjak B, Stahl K, David S, Wiesner O, Busch M, Hoeper M M, Pink I, Welte T, Cornberg M, Stoll M, Goudeva L, Blasczyk R, Ganser A, Prinz I, Forster R, Koenecke C, Schultze-Florey C R Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. EBioMedicine 2020;57:102885

Olsson K M, Fuge J, Brod T, Kamp J C, Schmitto J, Kempf T, Bauersachs J, Hoeper M M Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J 2020

Omlor A J, Trudzinski F C, Alqudrah M, Seiler F, Biertz F, Vogelmeier C F, Welte T, Watz H, Waschki B, Brinker T J, Andreas S, Fahndrich S, Alter P, Jorres R A, Bohm M, Bals R Time-updated resting heart rate predicts mortality in patients with COPD. Clin Res Cardiol 2020;109:776-786

Orihuela C J, Maus U A, Brown J S Can animal models really teach us anything about pneumonia? Pro Eur Respir J 2020;55

Panettieri R A, Jr, Welte T, Shenoy K V, Korn S, Jandl M, Kerwin E M, Feijoo R, Barker P, Olsson R F, Martin U J Onset of Effect Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma:Phase IIIb Randomized Controlled Trial (SOLANA). J Asthma Allergy 2020;13:115-126

Pflaum M, Merhej H, Peredo A, De A, Dipresa D, Wiegmann B, Wolkers W, Haverich A, Korossis S Hypothermic preservation of endothelialized gas-exchange membranes. Artif Organs 2020;44:e552-e565

Pflaum M, Merhej H, Peredo A, De A, Dipresa D, Wiegmann B, Wolkers W, Haverich A, Korossis S Hypothermic Preservation of Endothelialized Gas Exchange Membranes. Artif Organs 2020

Pletz M W, Blasi F, Chalmers J D, Dela Cruz C S, Feldman C, Luna C M, Ramirez J A, Shindo Y, Stolz D, Torres A, Webb B, Welte T, Wunderink R, Aliberti S International perspective on the new 2019 ATS/IDSA CAP guideline - a critical appraisal by a global expert panel. Chest 2020

Poehler G H, Alikhani B, Klimes F, Hauck E F, Ringe K I, Sonnow L, Wacker F, Raatschen H J Impact of active dose management on radiation exposure and image quality in computed tomography:An observational study in 1315 patients. Eur J Radiol 2020;125:108900

Pohler G H, Klimes F, Voskrebenzev A, Behrendt L, Czerner C, Gutberlet M, Cebotari S, Ius F, Fegbeutel C, Schoenfeld C, Kaireit T F, Hauck E F, Olsson K M, Hoeper M M, Wacker F, Vogel-Claussen J Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Perioperative Monitoring Using Phase-Resolved Functional Lung (PREFUL)-MRI. J Magn Reson Imaging 2020

Pongpamorn P, Dahlmann J, Haase A, Ebeling C T, Merkert S, Gohring G, Lachmann N,

Martens A, Haverich A, Martin U, Olmer R Generation of three induced pluripotent stem cell lines (MHHi012-A MHHi013-A MHHi014-A) from a family with Loeys-Dietz syndrome carrying a heterozygous pM253I (c759G>A) mutation in the TGFBR1 gene. Stem Cell Res 2020;43:101707

Prasse A, Bonella F, Muller-Ladner U, Witte T, Hunzelmann N, Distler J , Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease]. Z Rheumatol 2020;79:294-303 doi:101007/s00393-019-00724-y

Prenzel F, Harfst J, Schwerk N, Ahrens F, Rietschel E, Schmitt-Grohe S, Rubak S M L, Poplawska K, Baden W, Vogel M, Hollizeck S, Ley-Zaporozhan J, Brasch F, Reu S, Griese M Lymphocytic interstitial pneumonia and follicular bronchiolitis in children:A registry-based case series. Pediatr Pulmonol 2020;55:909-917

Pust M M, Wiehlmann L, Davenport C, Rudolf I, Dittrich A M, Tummler B The human respiratory tract microbial community structures in healthy and cystic fibrosis infants .NPJ Biofilms Microbiomes 2020;6:61

Raidt J, Brillault J, Brinkmann F,g A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen F C, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H , Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie 2020;74:750-765

Ramirez J A, Musher D M, Evans S E, Dela Cruz C, Crothers K A, Hage C A, Aliberti S, Anzueto A, Arancibia F, Arnold F, Azoulay E, Blasi F, Bordon J, Burdette S, Cao B, Cavallazzi R, Chalmers J, Charles P, Chastre J, Claessens Y E, Dean N, Duval X, Fartoukh M, Feldman C, File T, Froes F, Furmanek S, Gnoni M, Lopardo G, Luna C, Maruyama T, Menendez R, Metersky M, Mildvan D, Mortensen E, Niederman M S, Pletz M, Rello J, Restrepo M I, Shindo Y, Torres A, Waterer G, Webb B, Welte T, Witzenrath M, Wunderink R "Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults:A Consensus Statement Regarding Initial Strategies". Chest 2020

Richter M J, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Fuge J, Gall H, Gerhardt F, Ghofrani H A, Gunkel H, Grunig E, Halank M, Heine A, Klose H, Lange T J, Neurohr C, Nickolaus K, Opitz C F, Rosenkranz S, Seyfarth H J, Tello K, Ewert R, Olsson K M Flow rate variance of a fully implantable pump for the delivery of intravenous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2020;10:2045894020910136

Ring A M, Carlens J, Bush A, Castillo-Corullón S, Fasola S, Gaboli M P, Griese M, Koucky V, La Grutta S, Lombardi E, Proesmans M, Schwerk N, Snijders D, Nielsen K G, Buchvald F Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease. Eur Respir Rev 2020;29

Ringshausen F C, Hellmuth T, Dittrich A M , Evidence-based treatment of cystic fibrosis]. Internist (Berl) 2020;61:1212-1229

Rose M A, Barker M, Liese J, Adams O, Ankermann T, Baumann U, Brinkmann F, Bruns R, Dahlheim M, Ewig S, Forster J, Hofmann G, Kemen C, Lück C, Nadal D, Nüßlein T, Regamey N, Riedler J, Schmidt S, Schwerk N, Seidenberg J, Tenenbaum T, Trapp S, van der Linden M , Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Children and Adolescents (Pediatric Community Acquired Pneumonia pCAP) - Issued under the Responsibility of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI) and the German Society for Pediatric Pulmonology (GPP)]. Pneumologie 2020;74:515-544

Rosenkranz S, Howard L S, Gomberg-Maitland M, Hoeper M M Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. Circulation 2020;141:678-693

Ruwisch J, Sehlmeyer K, Roldan N, Garcia-Alvarez B, Perez-Gil J, Weaver T E, Ochs M, Knudsen L, Lopez-Rodriguez E Air Space Distension Precedes Spontaneous Fibrotic Remodeling and Impaired Cholesterol Metabolism in the Absence of Surfactant Protein C. Am J Respir Cell Mol Biol 2020;62:466-478

Sahabian A, von Schlehdorn L, Drick N, Pink I, Dahlmann J, Haase A, Gohring G, Welte T, Martin U, Ringshausen F C, Olmer R Generation of two hiPSC clones (MHHi019-A MHHi019-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous deletion in the NME5 gene (c415delA (pIle139Tyrfs*8)). Stem Cell Res 2020;48:101988

Salmoukas C, Ruemke S, Rubalskii E, Burgwitz K, Haverich A, Kuehn C Vascular Graft Pre-Treatment with Daptomycin Prior to Implantation Prevents Graft Infection with Staphylococcus aureus in an In Vivo Model. Surg Infect (Larchmt) 2020;21:161-168

Salzberger B, Welte T , COVID-19-a new and many-sided challenge] Internist (Berl) 2020;61:773-775

Salzberger B, Welte T , Sepsis-there is still much to do]. Internist (Berl) 2020;61:995-996

Schneider C V, Hamesch K, Gross A, Mandorfer M, Moeller L S, Pereira V, Pons M, Kuca P, Reichert M C, Benini F, Burbaum B, Voss J, Gutberlet M, Woditsch V, Lindhauer C, Fromme M, Kümpers J, Bewersdorf L, Schäfer B, Eslam M, Bals R, Janciauskiene S, Carvão J, Neureiter D, Zhou B, Wöran K, Bantel H, Geier A, Dirrichs T, Stickel F, Teumer A, Verbeek J, Nevens F, Govaere O, Krawczyk M, Roskams T, Haybaeck J, Lurje G, Chorostowska-Wynimko J, Genesca J, Reiberger T, Zoller H, Lammert F, Krag A, George J, Anstee Q M, Trauner M, Datz C, Gaisa N T, Denk H, Trautwein C, Aigner E, Strnad P Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi*Z Variant of AAT (Pi*MZ vs Pi*ZZ genotype) and Non-carriers. Gastroenterology 2020

Schneider J P, Wrede C, Muhlfeld C The Three-Dimensional Ultrastructure of the Human Alveolar Epithelium Revealed by Focused Ion Beam Electron Microscopy. Int J Mol Sci 2020;21

Schröder S, Beller J, Golpon H, Geyer S Are there social gradients in the occurrence of lung cancer and in the survival of lung cancer patients? Findings from an observational study using German claims data of Lower Saxony. BMJ Open 2020;10

Schulz O, Wiesner O, Welte T, Bollmann B A, Suhling H, Hoeper M M, Busch M Enoximone in status asthmaticus. ERJ Open Res 2020;6

Schupp J C, Prasse A, Erythropel H C , E-Cigarettes - Operating Principle Ingredients and Associated Acute Lung Injury]. Pneumologie 2020;74:77-87

Schwarz N, Tumpara S, Wrenger S, Ercetin E, Hamacher J, Welte T, Janciauskiene S Alpha1-antitrypsin protects lung cancer cells from staurosporine-induced apoptosis:the role of bacterial lipopolysaccharide. Sci Rep 2020;10:9563

Seeliger B, Stahl K, Schenk H, Schmidt J J, Wiesner O, Welte T, Kuehn C, Bauersachs J, Hoeper M M, David S Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe ARDS Due to Immune Diffuse Alveolar Hemorrhage:A Retrospective Observational Study. Chest 2020;157:744-747

Seidl E, Carlens J, Schwerk N, Wetzke M, Marczak H, Lange J, Krenke K,ell S J, Escribano A, Seidenberg J, Ahrens F, Hebestreit H, Nahrlich L, Sismanlar T, Aslan A T, Snijders D, Ullmann N, Kappler M, Griese M Persistent tachypnea of infancy:Follow up at school age. Pediatr Pulmonol 2020

Siddall H, Quint D, Pandya H, Powley W, Shabbir S, Hohlfeld J M, Singh D, Lee L Intranasal GSK2245035 a Toll-like receptor 7 agonist does not attenuate the allergen-induced asthmatic response in a randomized double-blind placebo-controlled experimental medicine study. PLoS One 2020;15:e0240964

Sieweke J T, Akin M, Stetskamp S, Riehle C, Jonigk D, Flierl U, Pfeffer T J, Hirsch V, Dutzmann J, Hoeper M M, Kuhn C, Bauersachs J, Schafer A Mechanical circulatory support in refractory cardiogenic shock due to influenza virus-related myocarditis. Eur Respir J 2020;56

Sitbon O, Chin K M, Channick R N, Benza R L, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani H A, Lang I M, McLaughlin V V, Preiss R, Rubin L J, Simonneau G, Tapson V F, Galie N, Hoeper M M Risk assessment in pulmonary arterial hypertension:Insights from the GRIPHON study. J Heart Lung Transplant 2020;39:300-309

Smits J M, Gottlieb J, Verschuuren E, Evrard P, Hoek R, Knoop C, Lang G, Kwakkel-van Erp J M, Vos R, Verleden G, Rondelet B, Hoefer D, Langer F, Schramm R, Hoetzenecker K, van Kessel D, Luijk B, Seghers L, Deuse T, Buhl R, Witt C, Strelniece A, Green D, de Vries E, Laufer G, Van Raemdonck D Impact of donor lung quality on post-transplant recipient outcome in the Lung Allocation Score era in Eurotransplant - a historical prospective study. Transpl Int 2020;33:544-554

Sogkas G, Hirsch S, Olsson K M, Hinrichs J B, Thiele T, Seeliger T, Skripuletz T, Schmidt R E, Witte T, Jablonka A, Ernst D Lung Involvement in Primary Sjögren's Syndrome-An Under-Diagnosed Entity. Front Med (Lausanne) 2020;7:332

Stahl K, Bikker R, Seeliger B, Schmidt J J, Schenk H, Schmidt B M W, Welte T, Haller H, Hoeper M M, Brand K, David S Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severetic Shock. J Intensive Care Med 2020:885066620965169

Stahl K, Brasen J H, Hoeper M M, David S Direct evidence of SARS-CoV-2 in gut endothelium. Intensive Care Med 2020;46:2081-2082

Stahl K, Busch M, Maschke S K, Schneider A, Manns M P, Fuge J, Wiesner O, Meyer B C, Hoeper M M, Hinrichs J B, David S A Retrospective Analysis of Nonocclusive Mesenteric Ischemia in Medical and Surgical ICU Patients:Clinical Data on Demography Clinical Signs and Survival. J Intensive Care Med 2020;35:1162-1172

Stahl K, Gronski P A, Kiyan Y, Seeliger B, Bertram A, Pape T, Welte T, Hoeper M M, Haller H, David S Injury to the Endothelial Glycocalyx in Critically Ill Patients with COVID-19. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:1178-1181

Stahl K, Gronski P A, Kiyan Y, Seeliger B, Bertram A, Pape T, Welte T, Hoeper M M, Haller H, David S Injury to the Endothelial Glycocalyx in Critically Ill COVID-19 Patients. Am J Respir Crit Care Med 2020

Stahl K, Rittgerodt N, Busch M, Maschke S K, Schneider A, Manns M P, Fuge J, Meyer B C, Hoeper M M, Hinrichs J B, David S Nonocclusive Mesenteric Ischemia and Interventional Local Vasodilatory Therapy:A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. J Intensive Care Med 2020;35:128-139

Stahl K, Schmidt B M W, Hoeper M M, Skripuletz T, Mohn N, Beutel G, Eder M, Welte T, Ganser A, Falk C S, Koenecke C, David S Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. J Crit Care 2020;57:124-129

Stahl K, Schmidt J J, Seeliger B, Schmidt B M W, Welte T, Haller H, Hoeper M M, Budde U, Bode C, David S Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters intic shock. Crit Care 2020;24:71

Stojanović S D, Fuchs M, Fiedler J, Xiao K, Meinecke A, Just A, Pich A, Thum T, Kunz M Comprehensive Bioinformatics Identifies Key microRNA Players in ATG7-Deficient Lung Fibroblasts. Int J Mol Sci 2020;21

Suárez N M, Blyth E, Li K, Ganzenmueller T, Camiolo S, Avdic S, Withers B, Linnenweber-Held S, Gwinner W, Dhingra A, Heim A, Schulz T F, Gunson R, Gottlieb D, Slobedman B, Davison A J Whole-Genome Approach to Assessing Human Cytomegalovirus Dynamics in Transplant Patients Undergoing Antiviral Therapy. Front Cell Infect Microbiol 2020;10:267

Tetzlaff F, Epping J, Golpon H, Tetzlaff J Compression expansion orbe both? Growing inequalities in lung cancer in Germany. PLoS One 2020;15:e0242433

Tewes S, Hensen B, Jablonka A, Gawe D, Kastikainen M, Happle C, Carlens J, Berthold L D, Wacker F Tuberculosis screening during the 2015 European refugee crisis. BMC Public Health 2020;20:200

Torres A, Bassetti M, Welte T, Rivolo S, Remak E, Peral C, Charbonneau C, Hammond J, Ansari W, Grau S Economic analysis of ceftaroline fosamil for treating community-acquired pneumonia in Spain. J Med Econ 2020;23:148-155

Trudzinski F C, Jorres R A, Alter P, Kahnert K, Waschki B, Herr C, Kellerer C, Omlor A, Vogelmeier C F, Fahndrich S, Watz H, Welte T, Jany B, Sohler S, Biertz F, Herth F, Kauczor H U, Bals R Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD:Results from COSYCONET. Sci Rep 2020;10:10544

Tummler B Molecular epidemiology in current times. Environ Microbiol 2020

Tummler B Progress in understanding the molecular pathology and microbiology of cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2020;8:8-10

Tumpara S, Martinez-Delgado B, Gomez-Mariano G, Liu B, DeLuca D S, Korenbaum E, Jonigk D, Jugert F, Wurm F M, Wurm M J, Welte T, Janciauskiene S The Delivery of α1-Antitrypsin Therapy Through Transepidermal Route:Worthwhile to Explore. Front Pharmacol 2020;11:983

Tzankov A, Jonigk D Unlocking the lockdown of science and demystifying COVID-19:how autopsies contribute to our understanding of a deadly pandemic. Virchows Arch 2020;477:331-333

van Ingen J, Aliberti S, Andrejak C, Chalmers J D, Codecasa L R, Daley C L, Hasegawa N, Griffith D E, Hoefsloot W, Huitt G, Jarand J, Jhun B W, Loebinger M R, Marras T K, Morimoto K, Polverino E, Ringshausen F C, Santin M, Thomson R, Wagner D, Wallace R J, Winthrop K L, Yim J J Management of drug toxicity in M avium complex pulmonary disease - an expert panel survey. Clin Infect Dis 2020

Veith M, Tüffers J, Peychev E, Klemmer A, Kotke V, Janciauskiene S, Wilhelm S, Bals R, Koczulla A R, Vogelmeier C F, Greulich T The Distribution of Alpha-1 Antitrypsin Genotypes Between Patients with COPD/ Emphysema Asthma and Bronchiectasis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:2827-2836

Verleden S E, Vanstapel A, De Sadeleer L, Weynand B, Boone M, Verbeken E, Piloni D, Van Raemdonck D, Ackermann M, Jonigk D D, Verschakelen J, Wuyts W A Quantitative analysis of airway obstruction in lymphangioleio-myomatosis. Eur Respir J 2020

Verleden S E, von der Thusen J, Roux A, Brouwers E S, Braubach P, Kuehnel M, Laenger F, Jonigk D When tissue is the issue:A histological review of chronic lung allograft dysfunction. Am J Transplant 2020;20:2644-2651

Vogel-Claussen J, Ley-Zaporozhan J, Agarwal P, Biederer J, Kauczor H U, Ley S, Kuhl H, Mueller-Lisse U G, Persigehl T, Schlett C L, Wormanns D, Antoch G, Hamer O W Recommendations of the Thoracic Imaging Section of the German Radiological Society for clinical application of chest imaging and structured CT reporting in the COVID-19 pandemic. Rofo 2020

Wang Y, Foo R, Thum T Using "old" medications to fight new COVID-19:Re-purposing with a purpose. J Mol Cell Cardiol 2020;146:41-42

Watz H, Hohlfeld J M, Singh D, Beier J, Diamant Z, Liu J, Hua S, Abd-Elaziz K, Pinot P, Jones I, Tillmann H C Letter to the editor:indacaterol/ glycopyrronium/mometasone furoate compared with salmeterol/fluticasone propionate in patients with asthma:a randomized controlled cross-over study. Respir Res 2020;21:87

Werlein C, Seidel A, Warnecke G, Gottlieb J, Laenger F, Jonigk D Lung Transplant Pathology:An Overview on Current Entities and Procedures. Surg Pathol Clin 2020;13:119-140

Wiertz I A, Moll S A, Seeliger B, Barlo N P, van der Vis J J, Korthagen N M, Rijkers G T, Ruven H J T, Grutters J C, Prasse A, van Moorsel C H M Genetic Variation in CCL18 Gene Influences CCL18 Expression and Correlates with Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis:Part A. J Clin Med 2020;9

Wilkinson M, White I R, Hamshere K, Holz O, Schuchardt S, Bellagambi F G, Lomonaco T, Biagini D, Di Francesco F, Fowler S J The peppermint breath test:a benchmarking protocol for breath sampling and analysis using GC-MS. J Breath Res 2020

Winter L, Naumann F, Olsson K, Fuge J, Hoeper M M, Kahl K G Metacognitive Therapy for Adjustment Disorder in a Patient With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension:A Case Report. Front Psychol 2020;11:143

Winther H B, Gutberlet M, Hundt C, Kaireit T F, Alsady T M, Schmidt B, Wacker F, Sun Y, Dettmer S, Maschke S K, Hinrichs J B, Jambawalikar S, Prince M R, Barr R G, Vogel-Claussen J Deep semantic lung segmentation for tracking potential pulmonary perfusion biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD):The multi-ethnic study of atherosclerosis COPD study. J Magn Reson Imaging 2020;51:571-579

Yazicioglu T, Muhlfeld C, Autilio C, Huang C K, Bär C, Dittrich-Breiholz O, Thum T, Perez-Gil J, Schmiedl A, Brandenberger C Aging impairs alveolar epithelial type II cell function in acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2020;319:L755-l769

Yogeswaran A, Gall H, Tello K, Grunig E, Xanthouli P, Ewert R, Kamp J C, Olsson K M, Wißmüller M, Rosenkranz S, Klose H, Harbaum L, Lange T J, Opitz C F, Waelde A, Milger K, Sommer N, Seeger W, Ghofrani H A, Richter M J Impact of SARS-CoV-2 pandemic on pulmonary hypertension out-patient clinics in Germany:a multi-centre study. Pulm Circ 2020;10:2045894020941682

Zychlinsky Scharff A, Schwerk N, Baumann U, Burmester H, Carlens J, Dopfer C, Grewendorf S, Mueller C, Schutz K, Voelker M, Hansen G, Happle C, Wetzke M An apple a day won't keep the doctor away:presentation treatment and outcome in pediatric apple aspirations. Pediatr Pulmonol 2020

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.): Beirats Gesellschaft für Virologie, Deutschland, Beirat; Cluster of Excellence RESIST, Deutschland, Vorstandsmitglied; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutschland, Gutachter; Deutsche Forschungsgemeinschaft - Fachkollegium 204 Virologie, Deutschland, Mitglied; DZIF-Beirats, Deutschland, Mitglied; DZIF-Standortes Hannover/Braunschweig, Deutschland; European Research Council, Belgien, Gutachter; Gastroenterology - Journal, Vereinigte Staaten

von Amerika, Gutachter; Gesellschaft für Virologie Achieve Nachwuchsakademie, Deutschland; Helmholtz Association Think Tank, Deutschland, Mitglied; Hepatology - Journal, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter; Journal of Hepatology, Belgien, Editorial Board – Mitglied; Journal of Virology, Vereinigte Staaten von Amerika, Editorial Board – Mitglied; Journal of Virology, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter; Nature - Journal, Europäische Union, Gutachter; PLOS Pathogens, Vereinigte Staaten von Amerika, Gutachter; TWIN-CORE, Deutschland; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB - MHH, Deutschland, Vorstandsmitglied

BREATH: Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover

Standortdirektor: Prof. Dr. Tobias Welte
Vorstand: Prof. Dr. Gesine Hansen
Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich
Prof. Dr. Norbert Krug

Tel.: 0511/532-5192 • E-Mail: zurawski.annegret@mh-hannover.de • www.breath-hannover.de, www.dzl.de

Keywords: DZL, BREATH, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Lunge

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 Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover) zählt zu den fünf Standorten des DZL. Der Standortdirektor und zugleich Mitglied im Board of Directors des Deutschen Zentrums für Lungenforschung e.V. und Direktor der Klinik für Pneumologie der MHH ist Professor Dr. Tobias Welte. Er bildet gemeinsam mit Professor Dr. Dr. h.c. Axel Haverich, Professorin Dr. Gesine Hansen sowie Professor Dr. Norbert Krug den Vorstand von BREATH.

Im Forschungsnetzwerk BREATH haben sich mehr als 70 Ärzte und Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fraunhofer ITEM), der Leibniz Universität Hannover (LUH) und des Kompetenznetzes CAPNETZ STIFTUNG zusammengeschlossen, um grundlagen-, krankheits- und patientenorientierte Forschung auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen auf internationalem Spitzenniveau durchzuführen.

Schwerpunkt von BREATH ist die Translation von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Praxis in einem breiten Feld unterschiedlicher Lungenerkrankungen. Ein zentraler Baustein ist die Durchführung klinischer Studien in allen zulassungsrelevanten Phasen an der MHH und dem Clinical Research Center.

Im Bereich der Pneumologie sind die Forschungsfelder Infektiologie, allergische Erkrankungen, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, Zystische Fibrose, Lungenkrebs und das Lungentransplantationsprogramm eingebunden. Die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektiologie befasst sich schwerpunktmäßig mit der Pathobiologie bakterieller und viraler Infektionen, wie z.B. SARS-CoV-2, sowie chronischen Umbauprozessen in der Lunge. Weitere Arbeiten zielen auf ein besseres Verständnis der Funktion des humanen angeborenen Immunsystems und der Kontrolle von Entzündungsreaktionen bei Gesunden und Erkrankten.

Die Medizinische Hochschule Hannover ist eines der drei größten Lungentransplantationszentren weltweit, weshalb die thematischen Schwerpunkte der BREATH-Forschung bei den Erkrankungen im Endstadium, vor allem in den Bereichen Lungentransplantationen, Stammzelltherapie und den obstruktiven Lungenerkrankungen liegen. Seit März 2020 stellt die Forschung an dem neuartigen Coronavirus SARS-COV-2 einen wichtigen Schwerpunkt des DZL dar. Die unterschiedlichen Projekte des Forschungsnetzwerkes zielen darauf ab, das Verständnis für die Verbreitung, die Infektionswege, Diagnosemöglichkeiten und Folgen einer COVID-19 Infektion besser zu verstehen.

In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer ITEM forschen die Wissenschaftler an der Pathophysiologie allergischer Erkrankungen. Schwerpunkte des Fraunhofer ITEM liegen auf den Themenfeldern Asthma & Allergie und COPD. Die Leibniz Universität Hannover bringt bedeutendes Expertenwissen auf dem Gebiet der Versorgungsforschung in Hinblick auf gesundheitsökonomische Aspekte sowie im Bereich Bildgebung mittels Lasertechnik in das Forschungsnetzwerk ein. Das bundesweite Netzwerk CAPNETZ hat sich die Verbesserung der Versorgung von Erwachsenen und Kindern mit ambulant erworbener Lungenentzündung (Community-Acquired Pneumonia/CAP) zum Ziel gesetzt und ist an den Registern COSYCONET (Kompetenznetz COPD und Asthma) und PROGNOSIS (Bronchiektasen) beteiligt.

Ausgewähltes Projekt

Studie „IRMI 19" (ImmunpRofile iM Langzeitverlauf nach COVID-19) - Spätfolgen der Corona-Infektion.

COVID-19 ist eine neue Infektionskrankheit. Nachdem initial die akuten und intensiv-medizinischen Aspekte im Vordergrund standen, treten mögliche Langzeitfolgen zunehmend in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses. Über die Langzeitfolgen einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus ist insgesamt noch wenig bekannt. Die bisherigen Forschungen und die klinischen Beobachtungen haben jedoch gezeigt, dass das Coronavirus praktisch jedes Organ befallen und dort Schäden verursachen kann.

Einige Menschen, die an COVID-19 erkrankt sind, leiden noch Wochen und Monate nach der akuten Erkrankung an deren Folgen. Die Spätfolgen zeigen sich nicht nur bei Patientinnen und Patienten, die schwer betroffen waren und stationär behandelt wurden, sondern auch bei solchen mit mittlerem oder mildem Krankheitsverlauf. Zu den Symptomen gehören Müdigkeit, verminderte körperliche Belastbarkeit, Konzentrationsschwäche, Atemprobleme und Geschmacks- oder Geruchsverlust. Es gibt Betroffene, die sich drei oder vier Monate nach der Erkrankung immer noch nicht wieder gesund fühlen. Für einige sei es aufgrund der Beschwerden schwierig, ihrem Beruf nachzugehen. Viele Patienten klagen über Luftnot bei Belastung und ein Engegefühl in der Brust. Darunter seien auch Patienten zwischen 21 und 50 Jahren, die vor der Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus vollkommen gesund gewesen seien. Ihre Situation verbessert sich nur sehr langsam. Eine medikamentöse Behandlung der Spätfolgen ist selten möglich.

Um mehr über die Spätfolgen herauszufinden, führen Professor Welte und sein Team die Studie „IRMI 19" (ImmunpRofile iM Langzeitverlauf nach COVID-19) durch. Ziel des Projektes ist es, ein genaueres Bild des Verlaufs der COVID-19 Erkrankung zu erhalten und die Langzeitfolgen besser zu charakterisieren, um so therapeutisch, z.B. durch Medikamente, die das körpereigene Abwehrsystem optimieren, einzugreifen und Beschwerden lindern zu können.

Die Wissenschaftler und Kliniker gehen davon aus, dass COVID-19 zu tiefgreifenden Veränderungen des Immunsystems führt und dass zwischen den beobachteten Immunphänomenen und den anhaltenden Beschwerden Zusammenhänge bestehen. Im Rahmen der IRMI 19 Studie sollen Immunprofile im Langzeitverlauf weitere Aufschlüsse geben. Möglicherweise liegt in diesen Immunphänomenen auch eine Erklärung für die ausgeprägten Fatigue-Syndrome, die bei einem Teil der Betroffenen über Monate persistieren.

Die immunologischen Veränderungen nach COVID-19 sollen bei ca. 100 Betroffenen, die ursprünglich nur leicht an COVID-19 erkrankt waren und trotzdem an Spätfolgen leiden, prospektiv über einen Zeitraum von zunächst 6 Monaten untersucht und mit klinischen Symptomen korreliert werden. Die Patienten werden dreimal untersucht: sechs bis acht Wochen, drei Monate und sechs Monate nach akuter SARS-CoV-2-Infektion. Dazu gehören eine Lungenfunktionsmessung, die Analyse von Blut, Urin und Speichel, eine körperliche Untersuchung und ein Belastungstest sowie gegebenenfalls eine bildgebende Diagnostik. Die Quantifizierung der immunologischen Veränderungen erfolgt mittels einer FACS-Analyse (fluorescence-activated cell sorting), eines Euroimmun ELISA und eines Neuro disorder assay Es besteht ein enger Kontakt zu anderen Fachdisziplinen, die bei Bedarf mit hinzugezogen werden. Mitte Mai 2020 wurde in der Klinik für Pneumologie eine COVID-Ambulanz für Genesene eingerichtet, in der die Patientinnen und Patienten

nach ihrer Erkrankung begleitet werden. Die Leiterin der COVID-Ambulanz ist Frau Dr. Isabell Pink.
Der Projektleiter Professor Welte ist bei BREATH an mehreren Forschungsprojekten zum Coronavirus SARS-CoV-2 beteiligt.

Quelle:
https://www.mhh.de/forschung/covid-19/mhh-projekte/stiftungen
https://www.breath-hannover.de/news-medien/news/news-detailseite.html?tx_news_pi1%5Bnews%5D=510&cHash=92382080230a9d21e64189f0786a5a66
https://corona.mhh.de/corona-news-aus-der-mhh
https://www.hannover.de/Service/Presse-Medien/Hannover.de/Aktuelles/Wirtschaft-Wissenschaft-2020/MHH-erforscht-Spätfolgen-der-Corona-Infektion
https://idw-online.de/de/news751689

» Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Hoeper, M. (Prof. Dr. med.), Pink, I. (Dr. med.) Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Falk, C. (Prof. Dr. med.), Institut für Transplantationsimmunologie, MHH; Gutenbrunner, C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Rehabilitationsmedizin, MHH; Förderung: Spenden

Weitere Projekte (mit Stichtag 01.12.2020):

Asthma & Allergie - From early beginnings to chronic disease: the DZL asthma cohort (Alliance Kohorte)

» Projektleitung: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Dittrich, A.-M. (PD Dr. med.), Happle, Ch. (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF))

Asthma & Allergie - Impact of allergen-lipid association on sensitization and asthma phenotype development

» Projektleitung: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Dittrich, A.-M. (PD Dr. med.), Happle, Ch. (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF))

Asthma & Allergie - Development of asthma phenotypes: predictors and mechanisms

» Projektleitung: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Dittrich, A.-M. (PD Dr. med.), Happle, Ch. (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Asthma & Allergie - Risk factors and mechanisms of exacerbations

» Projektleitung: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Dittrich, A.-M. (PD Dr. med.), Happle, Ch. (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Deep phenotyping of COPD using imaging and biomarker correlation

» Projektleitung: 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. (Prof. Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Versorgungsforschung "BeoNet"

» Projektleitung: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Lingner, H. (PD 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; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Zystische Fibrose - Evaluate alternative chloride channel SLC26A9 as a modifier and novel therapeutic target of cystic fibrosis (CF basic science flagship Project)

» Projektleitung: 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; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Zystische Fibrose - Elucidation of the pathogenetic role of the microbial metagenome in cystic fibrosis (CF) lung disease (CF translational flagship Project)

» Projektleitung: 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; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Zystische Fibrose - Multi-center pediatric and adult CF patient cohorts, biobanks and observational studies

» Projektleitung: 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; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Zystische Fibrose - Clinical Trial: Randomized, double-blind, controlled pilot study on safety ofhypertonic saline as preventive Inhalation therapy in newborn patients with cystic fibrosis

» Projektleitung: 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; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Zystische Fibrose - Clinical Trial: Intestinal current measurements (ICM) to evaluate the activation of Mutant CFTR in subjects with cystic fibrosis aged 12 years and older, homozygous for the p.Phe508del-CFTR mutation, treated with lumacaftor in combination with ivacaftor

» Projektleitung: 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; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Grundlagenforschung und Präventive Strategien

» Projektleitung: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - CAPNETZ Stiftung

» Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Barten-Neiner, G., Geschäftsführung CAPNETZ Stiftung, Hannover; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden bei Kindern - PedCAPNETZ

» Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Wetzke, M. (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Barten-Neiner, G., Geschäftsführung CAPNETZ Stiftung, Hannover; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Clinical Trial: GI-Hope, GM-CSF Inhalation zur Verbesserung der Wirtsabwehr und der Wiederherstellung der alveolären Barrierefunktion

» Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Identification of soluble mediators and cell types driving severity of lung fibrosis using novel animal models

» Projektleitung: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Cell-specific functional analysis of MUC5B genotypes in IPF (DPLD basic science flagship Project)

» Projektleitung: Prasse, A. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Prasse, A. (Prof. Dr. med.) Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Patient biosampling and high-throughput analysis of tissues, cell populations and single cells of DPLD cohorts

» Projektleitung: Prasse, A. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Prasse, A. (Prof. Dr. med.) Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Diffuse parenchymale Lungenerkrankung - Clinical Trial: Hydroxychloroquine (HCQ) in pediatric ILD (= children´s interstitial lung disease; chILD)

» Projektleitung: Schwerk, N. (Dr. med.); Betreuer: Schwerk, N. (Dr. med.) Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Pulmonale Hypertonie - Balloon pulmonary angioplasty (BPA) for patients with inoperable or persistent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (PH clinical flagship Project)

» Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.), Meyer, Bernhard (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.) Klinik für Pneumologie, MHH; Meyer, Bernhard (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Optimize transplantation results by ex vivo perfusion of donor lungs, avoiding acute rejection and developing strategies against chronic rejection

» Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), Warnecke, G. (Prof. Dr. med.), Ius, F. (Dr. med); Betreuer: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie; Warnecke, G. (Prof. Dr. med.), Ius, F. (Dr. med), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenerkrankungen im Endstadium - ECMO: Improving the results of ECMO therapy by refining indication and developing innovative technologies using a new anti-inflammatory concept for better hemocompatability and long-term applications

» Projektleitung: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.), Korossis, S. (Dr.), Kühn, C. (Prof. Dr. med.), Wiegmann, B. (Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr.

med. Dr. h.c.), Korossis, S. (Dr.), Kühn, C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.), Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO); Wiegmann, B. (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Prevention of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) caused by membrane oxygenators

» Projektleitung: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.); Betreuer: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Regeneration of the diseased lung by endogenous regeneration and cell therapy towards tissue engineering of the entire organ

» Projektleitung: 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); Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Ex vivo lung perfusion: Autotransplantation of the lung after ex vivo targeted therapy during ECMO support of the recipient employing the Organ Care System (OCS)

» Projektleitung: 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), MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Use of an advanced EVLP device for therapeutic ex vivo therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH)

» Projektleitung: Wiegmann, B. (Dr. med.); Betreuer: Wiegmann, B. (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantationsund Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenerkrankungen im Endstadium - ICMO: (intracorporeal membrane oxygenation) Develop strategies and technologies from current ECMO concepts for improved blood pumps, oxygenators and cannulation techniques towards an implantable device

» Projektleitung: Korossis, S. (Dr.), Kühn, C. (Prof. Dr. med.), Wiegmann, B. (Dr. med.); Betreuer: Wiegmann, B. (Dr. med.), Korossis, S. (Dr.), Kühn, C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen

and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenkrankheiten im Endstadium - Analysis of the cohort according to quality of life curves and longitudinal work capacity

» Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), De Zwaan, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; De Zwaan, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenerkrankungen im Endstadium - Clinical Trial: Auswirkungen von denovo spenderspezifischen Antikörpern auf die Überlebensrate von Patienten nach Lungentransplantation

» Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Lungenkrebs - Mechanisms involved in lung cancer development: Role of neutrophils and Alpha1-Antitrypsin

» Projektleitung: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.), Golpon, H. (PD Dr. med.); Betreuer: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.), Golpon, H. (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Plattform Biobank mit dazugehörigem Data Management

» Projektleitung: Illig, T. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Illig, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Klopp, N. (Dr. rer. nat.), Hannover Unified Biobank, MHH; Fuge, J. Datenmanager BREATH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Plattform Imaging

» Projektleitung: Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Mühlfeld, Ch. (Prof. Dr. med.), Knudsen, L. (Prof. Dr. med.), Wacker, F. (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, J. (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. (Prof. Dr. med.), Shin, H.-o. (Prof. Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Plattform Pathologie

» Projektleitung: Jonigk, D. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Jonigk, D. (Prof. Dr. med.), Institut für Pathologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Clinical Trial: CHANGE-MRI: CTEPH DIAGNOSIS Europe - MRI

» Projektleitung: Vogel-Claussen, J. (Prof. Dr. med.), Koch, A. (Prof. Dr. med.), Bengel, F. (Prof. Dr. med.), Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Vogel-Claussen, J. (Prof. Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH; Koch, A. (Prof. Dr. med.), Institut für Biometrie, MHH; Bengel, F. (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH; Hoeper, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); USFD – University of Sheffield, Department of Diagnostic and Interventional Radiology; Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Kardiovaskuläre und Interventionelle Radiologie; Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; UniversitätsSpital Zürich, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Clinical Trial GI Hope: Inhalation eines Wirkstoffes (GM-CSF) zur Verbesserung der Immunabwehr der Lunge und der Wiederherstellung der Barrierefunktion der Lungenbläschen

» Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner; Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Clinical Trial EMoLung: Monitoring von Patienten mit NSCLC - epigenetische Analysen von Liquid biopsies sowie RNA-Analysen von Atemluftkondensaten

» Projektleitung: Golpon, H. (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Akutes Respiratorische Distress Syndrom (ARDS)-Register

» Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Seeliger, B. (Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH, David, S. (Prof. Dr. med.), Klinik für Nephrologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Big Data - Von der Genomforschung zu klinisch relevanten Erkenntnissen für Patienten mit Lungenfibrose

» Projektleitung: Antje Prasse (Prof. Dr. med.), DeLuca, D. (Dr. rer. nat.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: TwinCore); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

COSYCONET - German COPD and SYstemic consequences – Comorbidities NETwork

» Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Data und Big Data Management

» Projektleitung: DeLuca, D. (Dr. rer. nat.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Airway Research Center North (ARCN); Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung e.V.

PROGNOSIS - Bronchiektasenregister

» Projektleitung: Ringshausen, F. (PD. Dr. med.), Rademacher, J. (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Kooperationspartner: Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M); Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC); Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF); InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Originalpublikationen

Mehr als 230 Publikationen sind im Rahmen der DZL/BREATH Kooperationsprojekte im Jahr 2020 entstanden.

Diese sind in den Berichten der jeweiligen Kliniken/Institute der MHH zu finden.

Comprehensive Cancer Center Hannover (CCC-H)

Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 0511-532 6143 • E-Mail: Hillemanns.Peter@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/ccc-hannover-claudia-von-schilling-zentrum

Keywords: Krebs, Onkologie, Tumor, Versorgungsforschung

Forschungsprofil

Die Onkologie stellt für viele Kliniken und Institute der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) eine profilbildende Ausrichtung in Krankenversorgung, Forschung und Lehre dar. Dies hat in der Vergangenheit zur Einrichtung von mehreren Organkrebszentren sowie des Onkologischen Zentrums geführt, die nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erfolgreich zertifiziert wurden. Die MHH hat sich damit an der Umsetzung des Nationalen Krebsplanes (2008) beteiligt und einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der qualitätsgesicherten Krankenversorgung in der Onkologie mit überregionaler Bedeutung geleistet. Mit der Weiterentwicklung zu einem CCC Hannover und der Gründung des Comprehensive Cancer Centers Niedersachsen (CCC Niedersachsen) in Kooperation mit der Universitätsmedizin Göttingen (U M G) wird dieser Weg vor allem zur Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten onkologischen Versorgung, zur Förderung klinischer und translationaler Forschung und zur Vernetzung der onkologischen Leistungserbringer in der Region Hannover/Göttingen zum Wohle der Patientinnen und Patienten konsequent fortgeführt.

Das CCC Hannover (Claudia von Schilling-Zentrum) stellt als einer der beiden Standorte des CCC Niedersachsens eine Organisationsstruktur an der MHH zur Verfügung, die die an der onkologischen Patientenversorgung beteiligten Kliniken und Institute, die onkologisch orientierten wissenschaftlichen Einrichtung, ein regionales Netzwerk onkologischer Partnereinrichtungen und weitere an der Krebsmedizin interessierte Einrichtungen umfasst. Damit verbunden ist die Förderung und Koordination der interdisziplinären und multiprofessionellen Zusammenarbeit von klinisch und wissenschaftlich tätigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und allen anderen Professionen, die mit der Betreuung von Krebspatientinnen und -patienten befasst oder in der onkologischen Forschung tätig sind. Der Aufbau und die Weiterentwicklung von kohärenten, transsektoralen Versorgungsstrukturen, standortübergreifenden Schwerpunkten und synergistischen Arbeitsweisen stellen hierbei einen wichtigen Auftrag dar.

Das CCC Hannover orientiert sich an den Zielen der DKH für Onkologische Spitzenzentren zur Förderung einer multidisziplinären Patientenversorgung, von translationaler und klinischer Forschung sowie der regionalen Führungsrolle in der Krebsmedizin. Diese Ziele müssen konsequent umgesetzt werden, um die gewünschten Auswirkungen auf das Zwei-Standort-Konzept erzielen zu können.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

CLAUDENTIFY6 Performance Evaluation Study

» Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr.); Förderung: BioNTech Diagnostics GmbH

Entwicklung, Testung und Implementierung von regional adaptiven Versorgungsstrukturen und Prozessen für ein evidenzgeleitetes Pandemiemanagement koordiniert durch die Universitätsmedizin (AP Risikostratifizierung) EgePan (NUM)

» Projektleitung: Haier, Jörg (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Förderung der Konzeption und Entwicklung eines Comprehensive Cancer Center Niedersachsen

» Projektleitung: Haier, Jörg (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

OnCoVID - Management in der Onkologie während der COVID-19 Pandemie - ethische, rechtliche und gesundheitsökonomische Implikationen

» Projektleitung: Haier, Jörg (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Originalpublikationen

Reinke E, Jürgens H, Haier J, Froehlich B, Kontny U, Rossig C. Sektorenübergreifende Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie: Qualitätssicherung durch neue Vergütungsmodelle für nicht-vollstationäre Leistungen. Klin.Padiatr. 2020;232(6):289-293

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haier, Jörg (Prof. Dr.): Cancers, Schweiz, Editorial Board – Mitglied; Clinical & Experimental Metastasis, Grossbritannien und Nordirland, Risikostratifizierung; Yerevan State Medical University, Armenien, Gastprofessur Public Health

Schäfers, Jürgen: Risikostratifizierung, Yerevan State Medical University, Armenien, Gastprofessur Public Health

Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin CiiM)

Direktor: Prof. Dr. Markus Cornberg
Direktor: Prof. Dr. Yang Li

Immunologie viraler Hepatitis und Infektionen bei Leberzirrhose: Prof. Dr. Markus Cornberg
Bioinformatik der Individualisierten Medizin: Prof. Dr. Yang Li
Bioinformatik und Computergestützte Genomik: Prof. Dr. Cheng-Jian Xu

Tel.: 0511/220027-226 • E-Mail: info-ciim@helmholtz-hzi.de • www.ciim-hannover.de

Keywords: Individualisierte Infektionsmedizin, Immunologie, Hepatitis, Datenwissenschaften, Künstliche Intelligenz, Maschinelles Lernen, Omics, Big Data, maßgeschneiderte Behandlung, Prädiktionsmodelle, Regulation molekularer und immunologischer Phänotypen, klinische Kohorten

Forschungsprofil

Verlauf und Schweregrad von Infektionen - Ursache von mehr als 20% aller Todesfälle weltweit - hängen ebenso wie deren optimale Prävention und Therapie wesentlich von variablen Eigenschaften der auslösenden Pathogene, der betroffenen Patienten und deren Mikrobiota ab. Anders als in anderen Disziplinen werden individualisierte, also auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Ansätze in der Infektionsmedizin jedoch noch wenig genutzt.

Um das vorhandene Potential zu nutzen, entschlossen sich die Partner MHH und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) zur Zusammenarbeit und dem Aufbau des Zentrums für Individualisierte Infektionsmedizin (Centre for Individualised Infection Medicine, CiiM) am Standort Hannover. Derzeit entsteht hierfür in unmittelbarer Nähe zur MHH auf dem Nachbargrundstück des TWINCORE ein Forschungsneubau mit ca. 2.100 m^2 Nutzfläche. Bis zur geplanten Inbetriebnahme Anfang 2024 sind die zugeordneten Gruppen im TWINCORE untergebracht. Konzeptionell verfolgt das CiiM das Ziel, die Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionskrankheiten auf den einzelnen Patienten zuzuschneiden. Dafür werden am CiiM die klinischen Daten einzelner Patienten oder Patientengruppen mit modernen, anspruchsvollen (Hochdurchsatz-)Methoden, insbesondere Genomics, Transkriptomics, Metabolomics und Proteomics, zusammengebracht. Dies erfordert innovative Verfahren der Datenauswertung und der Erkenntnisgewinnung im Bereich der Big Data und der Künstlichen Intelligenz. Die Vision besteht darin, dass in nicht allzu ferner Zukunft interdisziplinäre Teams aus Grundlagenforschern, Bioinformatikern, Data Scientists und Klinikern für jeden einzelnen Patienten komplexe Datensätze zusammenführen werden, um auf dieser Basis Erkenntnisse zu generieren, die für den behandelnden Arzt einen wichtigen Leitfaden bei der Behandlung jedes einzelnen Patienten darstellen.

Derzeit sind eine HZI-Abteilung (Prof. Dr. Yang Li) und zwei MHH-Forschungsgruppen (Prof. Dr. Markus Cornberg / PD Dr. Anke Kraft und Prof. Dr. Cheng-Jian Xu) als auch die CiiM-Koordination (Dr. Jennifer Debarry) am CiiM tätig. Darüber hinaus sind die Professuren "Infektionsbiologie" (Till Strowig, HZI) und "Individualisierte Medizin bei viralen In-

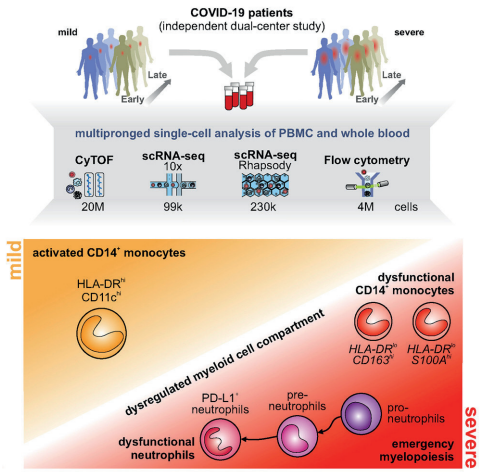


Abb.1: Graphical abstract (Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. Cell. Sep 17 2020;182(6):1419-1440 e23. doi:10.1016/j.cell.2020.08.001)

fektionen" (Luka Cicin-Sain, HZI), welche gemeinsam von der MHH und dem HZI berufen wurden, als auch die lokale Task Force des Nationalen Netzwerks der Universitätsmedizin zu COVID-19 (NUM) mit dem CiiM assoziiert.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Das CiiM ist am Aufbau einer COVID-19-Patientenkohorte beteiligt. Das Projekt unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas Illig von der Hannover Unified Biobank (MHH) wird vom Land Niedersachsen gefördert. Mit einem interdisziplinären Konsortium aus Wissenschaftlern und Ärzten der MHH, des Klinikums der Region Hannover (KRH) und des HZI wird der Aufbau einer Kohorte von COVID-19-Patienten und entsprechenden Kontrollen mit standardisierter, longitudinaler Sammlung von biologischem Material zur anschließenden molekularen Charakterisierung umgesetzt. Eine CiiM-Studienschwester ist an der Patientenrekrutierung auf der Infektionsstation unter der Leitung von CiiM-Direktor Markus Cornberg sowie auf der Notfallstation beteiligt. Die umfassende Charakterisierung solcher Kohorten und Sammlungen wird es ermöglichen, die Pathophysiologie der Krankheit besser zu verstehen So war CiiM-Direktorin Yang Li bereits im Rahmen eines bundesweiten Konsortiums an einer umfangreichen Charakterisierung der Immunatwort auf Einzelzellebene von einer anderen COVID-19 Patientenkohorte mit mildem und schwerem Verlauf als auch Kontrollgruppen mit anderen viralen Atemwegsinfekten beteiligt. Die Expertise von Li und ihrem Team in der Analyse von Einzelzell-Transkritpomen anhand bioinformatischer Methoden ermöglichte einen umfassenen Blick auf die laufenden Prozesse in den Immunzellen zu gewinnen (Schulte-Schrepping et al., Cell 2020). Diese legen nahe, dass schwere Krankheitsverläufe durch eine fehlgeleitete Aktivierung des Immunsystems und dysfunktionalen Immunzellen gekennzeichnet sind, was therapeutische Optionen für die Erkrankung aufzeigen kann (s. graphical abstract).

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Im Folgenden sind die Beiträge der HZI-Abteilung Li aufgeführt. Die Beiträge der Forschungsgruppen Cornberg/Kraft und Xu sind in den Bericht der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie integriert.

Novel Systems Genetics Approaches on infectious diseases

» Projektleitung: Li, Yang (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Li, W.; Förderung: Chinese Scholarship Council

Cross-omics integration to identify modulators for improving vaccine efficacy (ERC starting grant)

» Projektleitung: Li, Yang (Prof. Dr.); Förderung: Europäischer Forschungsrat

Multi-omics data integration for understanding immune functions

» Projektleitung: Li, Yang (Prof. Dr.); Förderung: Niederländischer Forschungsrat

Originalpublikationen

Abassi L, Cicin-Sain L. The avid competitors of memory inflation. Curr Opin Virol. Oct 8 2020;44:162-168. doi:10.1016/j.coviro.2020.08.007

Aguirre-Gamboa R, de Klein N, di Tommaso J, et al. Deconvolution of bulk blood eQTL effects into immune cell subpopulations. BMC Bioinformatics. Jun 12 2020;21(1):243. doi:10.1186/s12859-020-03576-5

Alfonso JCL, Papaxenopoulou LA, Mascheroni P, Meyer-Hermann M, Hatzikirou H. On the Immunological Consequences of Conventionally Fractionated Radiotherapy. iScience. Feb 11 2020;23(3):100897. doi:10.1016/j.isci.2020.100897

Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, et al. Strategic Anti-SARS-CoV-2 Serology Testing in a Low Prevalence Setting: The COVID-19 Contact (CoCo) Study in Healthcare Professionals. Infect Dis Ther. Sep 4 2020;doi:10.1007/s40121-020-00334-1

Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. JHEP Rep. Jun 2020;2(3):100113. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100113

Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. JHEP Rep. Oct 2020;2(5):100169. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100169

Boltin D, Lambregts DM, Jones F, et al. UEG framework for the development of high-quality clinical guidelines. United European Gastroenterol J. Oct 2020;8(8):851-864. doi:10.1177/2050640620950854

Chaudhry MZ, Casalegno-Garduno R, Sitnik KM, et al. Cytomegalovirus inhibition of extrinsic apoptosis determines fitness and resistance to cytotoxic CD8 T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 9 2020;117(23):12961-12968. doi:10.1073/pnas.1914667117

Cirovic B, de Bree LCJ, Groh L, et al. BCG Vaccination in Humans Elicits Trained Immunity via the Hematopoietic Progenitor Compartment. Cell Host Microbe. Aug 12 2020;28(2):322-334 e5. doi:10.1016/j.chom.2020.05.014

Cornberg M, Glebe D. Editorial: which factors influence HBsAg levels in HBV-infected patients? Aliment Pharmacol Ther. Aug 2020;52(3):547-548. doi:10.1111/apt.15864

Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F, Faculty E-AHTEC. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference(double dagger). J Hepatol. Mar 2020;72(3):539-557. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.003

Cornberg M, Pischke S, Muller T, et al. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E - The HepNet SofE pilot study. J Hepatol. Sep 2020;73(3):696-699. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.020

de Araujo LS, Pessler K, Suhs KW, et al. Phosphatidylcholine PC ae C44:6 in cerebrospinal fluid is a sensitive biomarker for bacterial meningitis. J Transl Med. Jan 7 2020;18(1):9. doi:10.1186/s12967-019-02179-w

Freuer D, Linseisen J, Waterboer T, et al. Seropositivity of selected chronic infections and different measures of obesity. PLoS One. 2020;15(4):e0231974. doi:10.1371/journal.pone.0231974

Galvez EJC, Iljazovic A, Amend L, et al. Distinct Polysaccharide Utilization Determines Interspecies Competition between Intestinal Prevotella spp. Cell Host Microbe. Oct 13 2020;doi:10.1016/j.chom.2020.09.012

Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. Nat Med. Oct 19

2020;doi:10.1038/s41591-020-1076-0

Healy K, Pasetto A, Sobkowiak MJ, et al. Chronic Viral Liver Diseases: Approaching the Liver Using T Cell Receptor-Mediated Gene Technologies. Cells. Jun 16 2020;9(6)doi:10.3390/cells9061471

Heim K, Binder B, Sagar, et al. TOX defines the degree of CD8+ T cell dysfunction in distinct phases of chronic HBV infection. Gut. Oct 23 2020;doi:10.1136/gutjnl-2020-322404

Hoang TT, Sikdar S, Xu CJ, et al. Epigenome-wide association study of DNA methylation and adult asthma in the Agricultural Lung Health Study. Eur Respir J. Sep 2020;56(3) doi:10.1183/13993003.00217-2020

Hoore M, Khailaie S, Montaseri G, Mitra T, Meyer-Hermann M. Mathematical Model Shows How Sleep May Affect Amyloid-beta Fibrillization. Biophys J. Aug 18 2020;119(4):862-872. doi:10.1016/j.bpj.2020.07.011

Iljazovic A, Roy U, Galvez EJC, et al. Perturbation of the gut microbiome by Prevotella spp. enhances host susceptibility to mucosal inflammation. Mucosal Immunol. May 20 2020;doi:10.1038/s41385-020-0296-4

Keating ST, Groh L, van der Heijden C, et al. The Set7 Lysine Methyltransferase Regulates Plasticity in Oxidative Phosphorylation Necessary for Trained Immunity Induced by beta-Glucan. Cell Rep. Apr 21 2020;31(3):107548. doi:10.1016/j.celrep.2020.107548

Ketelaar ME, Portelli MA, Dijk FN, et al. Phenotypic and functional translation of IL33 genetics in asthma. J Allergy Clin Immunol. May 19 2020;doi:10.1016/j.jaci.2020.04.051

Klein S, Ghersi D, Manns MP, Prinz I, Cornberg M, Kraft ARM. PD-L1 Checkpoint Inhibition Narrows the Antigen-Specific T Cell Receptor Repertoire in Chronic Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection. J Virol. Aug 31 2020;94(18)doi:10.1128/JVI.00795-20

Licht MK, Nuss AM, Volk M, et al. Adaptation to Photooxidative Stress: Common and Special Strategies of the Alphaproteobacteria Rhodobacter sphaeroides and Rhodobacter capsulatus. Microorganisms. Feb 19 2020;8(2) doi:10.3390/microorganisms8020283

Maasoumy B, Geretti AM, Frontzek A, et al. HBV-RNA Co-amplification May Influence HBV DNA Viral Load Determination. Hepatol Commun. Jul 2020;4(7):983-997. doi:10.1002/hep4.1520

Mascheroni P, Meyer-Hermann M, Hatzikirou H. Investigating the Physical Effects in Bacterial Therapies for Avascular Tumors. Front Microbiol. 2020;11:1083. doi:10.3389/fmicb.2020.01083

Montaseri G, Alfonso JCL, Hatzikirou H, Meyer-Hermann M. A minimal modeling framework of radiation and immune system synergy to assist radiotherapy planning. J Theor Biol. Feb 7 2020;486:110099. doi:10.1016/j.jtbi.2019.110099

Naar S, Robles G, MacDonell KK, et al. Comparative Effectiveness of Community-Based vs Clinic-Based Healthy Choices Motivational Intervention to Improve Health Behaviors Among Youth Living With HIV: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. Aug 3 2020;3(8):e2014650. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14650

Niehaus CE, Strunz B, Cornillet M, et al. MAIT cells are enriched and highly functional in ascites of patients with decompensated liver cirrhosis. Hepatology. Feb 3 2020;doi:10.1002/hep.31153

Nikolich-Zugich J, Cicin-Sain L, Collins-McMillen D, et al. Advances in cytomegalovirus (CMV) biology and its relationship to health, diseases, and aging. Geroscience. Apr 2020;42(2):495-504. doi:10.1007/s11357-020-00170-8

Odak I, Barros-Martins J, Bosnjak B, et al. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. EBioMedicine. Jul 2020;57:102885. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102885

Osbelt L, Thiemann S, Smit N, et al. Variations in microbiota composition of laboratory mice influence Citrobacter rodentium infection via variable short-chain fatty acid production. PLoS Pathog. Mar 2020;16(3):e1008448. doi:10.1371/journal.ppat.1008448

Prinz I, Sandrock I, Mrowietz U. Interleukin-17 cytokines: Effectors and targets in psoriasis-A breakthrough in understanding and treatment. J Exp Med. Jan 6 2020;217(1)doi:10.1084/jem.20191397

Qi C, Jiang Y, Yang IV, et al. Nasal DNA methylation profiling of asthma and rhinitis. J Allergy Clin Immunol. Jan 14 2020;doi:10.1016/j.jaci.2019.12.911

Riese P, Trittel S, Pathirana RD, Klawonn F, Cox RJ, Guzman CA. Responsiveness to Influenza Vaccination Correlates with NKG2C-Expression on NK Cells. Vaccines (Basel). Jun 5 2020;8(2)doi:10.3390/vaccines8020281

Rinker F, Bremer CM, Schroder K, et al. Quantitation of large, middle and small hepatitis B surface proteins in HBeAg-positive patients treated with peginterferon alfa-2a. Liver Int. Feb 2020;40(2):324-332. doi:10.1111/liv.14298

Samir M, Vidal RO, Abdallah F, et al. Organ-specific small non-coding RNA responses in domestic (Sudani) ducks experimentally infected with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). RNA Biol. Jan 2020;17(1):112-124. doi:10.1080/15476286.2019.1669879

Sanchez-Maldonado JM, Campa D, Springer J, et al. Host immune genetic variations influence the risk of developing acute myeloid leukaemia: results from the NuCLEAR consortium. Blood Cancer J. Jul 16 2020;10(7):75. doi:10.1038/s41408-020-00341-y

Schultalbers M, Tergast TL, Simon N, et al. Frequency, characteristics and impact of multiple consecutive nosocomial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. United European Gastroenterol J. Jun 2020;8(5):567-576. doi:10.1177/2050640620913732

Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. Cell. Sep 17 2020;182(6):1419-1440 e23. doi:10.1016/j.cell.2020.08.001

Sebestyen Z, Prinz I, Dechanet-Merville J, Silva-Santos B, Kuball J. Translating gamma-delta (gammadelta) T cells and their receptors into cancer cell therapies. Nat Rev Drug Discov. Mar 2020;19(3):169-184. doi:10.1038/s41573-019-0038-z

Stockhoff L, Schultalbers M, Tergast TL, et al. Safety and feasibility of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in elderly patients with liver cirrhosis and refractory ascites. PLoS One. 2020;15(6):e0235199. doi:10.1371/journal.pone.0235199

Ter Horst R, van den Munckhof ICL, Schraa K, et al. Sex-Specific Regulation of Inflammation and Metabolic Syndrome in Obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Jul 2020;40(7):1787-1800. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314508

Thodou V, Bremer B, Anastasiou OE, Cornberg M, Maasoumy B, Wedemeyer H. Performance of Roche qualitative HEV assay on the cobas 6800 platform for quantitative measurement of HEV RNA. J Clin Virol. Aug 2020;129:104525. doi:10.1016/j.jcv.2020.104525

van der Graaf A, Claringbould A, Rimbert A, et al. Mendelian randomization while jointly modeling cis genetics identifies causal relationships between gene expression and lipids. Nat Commun. Oct 1 2020;11(1):4930. doi:10.1038/s41467-020-18716-x

Vermeulen CJ, Xu CJ, Vonk JM, et al. Differential DNA methylation in bronchial biopsies between persistent asthma and asthma in remission. Eur Respir J. Feb 2020;55(2) doi:10.1183/13993003.01280-2019

Yan Q, Forno E, Herrera-Luis E, et al. A genome-wide association study of severe asthma exacerbations in Latino children and adolescents. Eur Respir J. Oct 22 2020;doi:10.1183/13993003.02693-2020

Zeeb M, Kerrinnes T, Cicin-Sain L, et al. Seropositivity for pathogens associated with chronic infections is a risk factor for all-cause mortality in the elderly: findings from the Memory and Morbidity in Augsburg Elderly (MEMO) Study. Geroscience. Jul 9 2020;doi:10.1007/s11357-020-00216-x

Zorro MM, Aguirre-Gamboa R, Mayassi T, et al. Tissue alarmins and adaptive cytokine induce dynamic and distinct transcriptional responses in tissue-resident intraepithelial cytotoxic T lymphocytes. J Autoimmun. Mar 2020;108:102422. doi:10.1016/j.jaut.2020.102422

Bonaguro L, Kohne M, Schmidleithner L, et al. CRELD1 modulates homeostasis of the immune system in mice and humans. Nat Immunol. Dec 2020;21(12):1517-1527. doi:10.1038/s41590-020-00811-2

Godecke N, Riedel J, Herrmann S, et al. Synthetic rewiring and boosting type I interferon responses for visualization and counteracting viral infections. Nucleic Acids Res. Nov 18 2020;48(20):11799-11811. doi:10.1093/nar/gkaa961

Khailaie S, Montaseri G, Meyer-Hermann M. An Adaptive Control Scheme for Interleukin-2 Therapy. iScience. Nov 20 2020;23(11):101663.

doi:10.1016/j.isci.2020.101663

Kreissl S, Hendler S, Akmatov MK, et al. Reduced Exhaled Breath Condensate pH and Severity of Allergic Sensitization Predict School Age Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. Nov 10 2020;doi:10.1016/j.jaip.2020.10.058

Merkert S, Jaboreck MC, Engels L, et al. Generation of two human ISG15 knockout iPSC clones using CRISPR/Cas9 editing. Stem Cell Res. Dec 22 2020;50:102135. doi:10.1016/j.scr.2020.102135

Moorlag S, Rodriguez-Rosales YA, Gillard J, et al. BCG Vaccination Induces Long-Term Functional Reprogramming of Human Neutrophils. Cell Rep. Nov 17 2020;33(7):108387. doi:10.1016/j.celrep.2020.108387

Noz MP, Bekkering S, Groh L, et al. Reprogramming of bone marrow myeloid progenitor cells in patients with severe coronary artery disease. Elife. Nov 10 2020;9doi:10.7554/eLife.60939

Qi C, Vonk JM, van der Plaat DA, et al. Epigenome-wide association study identifies DNA methylation markers for asthma remission in whole blood and nasal epithelium. Clin Transl Allergy. Dec 11 2020;10(1):60. doi:10.1186/s13601-020-00365-4

Raijmakers RPH, Roerink ME, Jansen AFM, et al. Multi-omics examination of Q fever fatigue syndrome identifies similarities with chronic fatigue syndrome. J Transl Med. Nov 26 2020;18(1):448. doi:10.1186/s12967-020-02585-5

Rand U, Kubsch T, Kasmapour B, Cicin-Sain L. A Novel Triple-Fluorescent HCMV Strain Reveals Gene Expression Dynamics and Anti-Herpesviral Drug Mechanisms. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:536150. doi:10.3389/fcimb.2020.536150

Rastogi A, Robert PA, Halle S, Meyer-Hermann M. Evaluation of CD8 T cell killing models with computer simulations of 2-photon imaging experiments. PLoS Comput Biol. Dec 2020;16(12):e1008428. doi:10.1371/journal.pcbi.1008428

Sanchez-Maldonado JM, Moniz-Diez A, Ter Horst R, et al. Polymorphisms within the TNFSF4 and MAPKAPK2 Loci Influence the Risk of Developing Invasive Aspergillosis: A Two-Stage Case Control Study in the Context of the aspBIOmics Consortium. J Fungi (Basel). Dec 23 2020;7(1)doi:10.3390/jof7010004

van der Graaf A, Zorro MM, Claringbould A, et al. Systematic Prioritization of Candidate Genes in Disease Loci Identifies TRAFD1 as a Master Regulator of IFNgamma Signaling in Celiac Disease. Front Genet. 2020;11:562434. doi:10.3389/fgene.2020.562434

Vehmeijer FOL, Kupers LK, Sharp GC, et al. DNA methylation and body mass index from birth to adolescence: meta-analyses of epigenome-wide association studies. Genome Med. Nov 25 2020;12(1):105. doi:10.1186/s13073-020-00810-w

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Im Folgenden sind die Beiträge der HZI-Abteilung Li aufgeführt. Die Beiträge der Forschungsgruppen Cornberg/Kraft und Xu sind in den Bericht der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie integriert.

Li, Yang (Prof. Dr.): Eingeladener Gutachter, Französische Stiftung für medizinische Forschung; Eingeladener Gutachter, DFG; Eingeladener Gutachter, Medical Research Council (UK); Invited Eingeladenes Ausschussmitglied für W2 Prof. für Mathematische Modellierung in den Biowissenschaften, Leibniz Universität Hannover; Eingeladenes Ausschussmitglied für W1 Prof. für Quantitative Biomedizin, Universität Mainz.

Hannover Biomedical Research School (HBRS)

Sprecher: Prof. Dr. Reinhold Schmidt
Koordination: Dr. Susanne Kruse
Tel.: 0511-532 6011 • E-Mail: hbrs@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/hbrs/

Keywords: Promotion, strukturiert, international, PhD, Programme

Forschungsprofil

Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) hat als eine der führenden medizinischen Einrichtungen Deutschlands im Jahr 2000 das erste strukturierte und akkreditierte interdisziplinäre MD/PhD Programm im biomedizinischen Bereich etabliert. Im Jahr 2003 folgte die Gründung einer Graduiertenschule (Hannover Biomedical Research School) als Dachorganisation für alle bereits existierenden und zukünftigen postgraduierten Programme. Zurzeit sind sechs internationale PhD Programme – „Molekulare Medizin" (seit 2000), „Infektionsbiologie und DEWIN" (seit 2003/ 2010), „Regenerative Wissenschaften" (gegründet durch den Exzellenzcluster „REBIRTH" im Jahr 2007), „Hörforschung" (gegründet durch den Exzellenzcluster „Hearing4all" im Jahr 2013), „Epidemiologie" (seit 2013) und „Biomedizinische Datenwissenschaften – BIOMEDAS (seit 2020) in der Schule integriert. Ein strukturiertes Doktorandenprogramm für Studierende der Medizin bzw. Zahnmedizin zum Erwerb des Dr.med. Titels (StrucMed) ist ebenfalls erfolgreich seit 2005 etabliert. Ein weiteres Programm mit Schwerpunkt in klinischer Forschung „Klinisches StrucMed", gefördert von der Else-Kröner Fresenius Stiftung, gibt es seit Juli 2015. Und ein drittes „Digitales StrucMed" auch gefördert von der Else-Kröner Fresenius Stiftung, startet im Juli 2021. Zusätzlich sind die Masterprogramme „Biomedizin", „Biochemie" und „Biomedizinische Datenwissenschaft" der HBRS assoziiert.

Organe der HBRS sind der Dekan, die Geschäftsführung, die HBRS Kommission, die

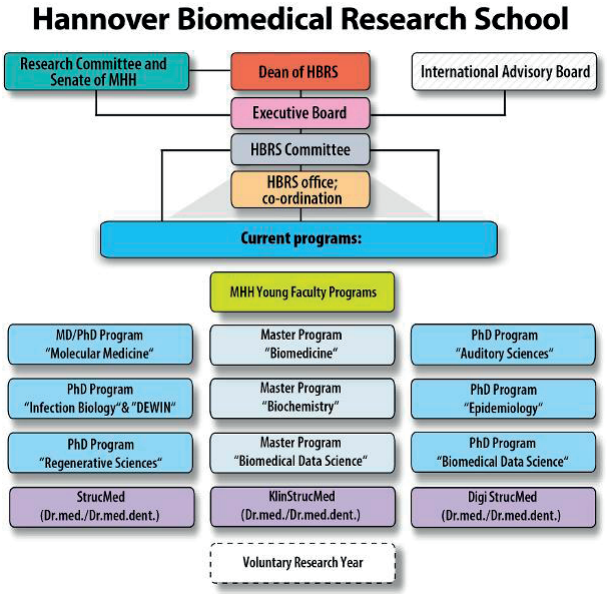


Abb.1: Struktur der HBRS: Die Abbildung zeigt die Organe der HBRS sowie alle unter der Dachstruktur vorhandenen Junge Akademie, PhD, Master und StrucMed Programme.

einzelnen Programmkommissionen sowie die Mitgliederversammlung.

Die HBRS koordiniert die Curricula, garantiert eine exzellente Ausbildung in ausgezeichneten Forschungslaboratorien und fördert Motivation, Integration und den interdisziplinären Austausch von Studierenden und jungen Wissenschaftlern mit medizinischem, naturwissenschaftlichem oder auch seit 2007 mit ingenieurwissenschaftlichem Hintergrund. Zusätzlich fördert sie den Lehr- und Wissensaustausch mit universitären und nichtuniversitären Einrichtungen in der Region Hannover. Dazu gehören die Leibniz Universität Hannover, die Tierärztliche Hochschule Hannover, das Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin in Hannover sowie das Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. Des Weiteren schafft die HBRS den Rahmen für internationale Gastdozenten, Sommerschulen und die Ausbildung von talentierten Studierenden auf dem Weg zu zukünftigen wissenschaftlichen Karrieren. Die Graduiertenschule verfolgt die Karrierelaufbahnen aller Alumni und wird das Alumni Netzwerk weiter ausbauen. Der HBRS ist sehr daran gelegen weiblichen PhD Studierenden mittels dualer Karriere in Form von Rotationsstellen und Tandemforschergruppen eine wissenschaftliche Karriere besonders auch im klinischen Bereich zu ermöglichen. Die Ausbildung nach der Promotion wird seit 2015 durch die „Junge Akademie", ein Programm, in dem junge Fakultätsmitglieder und Gruppenleiter (Mediziner und Naturwissenschaftler) sich für mindestens sechs Monate pro Jahr ganz der Forschung und Lehre widmen können, gefördert.

Internationales PhD-Programm: MD/PhD Programm Molekulare Medizin

Sprecher: Prof. Dr. Georg Behrens
Koordination: Dr. Susanne Kruse
Tel.: 0511-532 6011 • E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/hbrs/mdphd

Keywords: Promotion, strukturiert, international, PhD, Programme

Forschungsprofil

Das internationale MD/PhD Programm "Molekulare Medizin" an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ist im Oktober 2000 mit Beginn des Wintersemesters 2000/2001 gestartet.

Dieses MD/PhD Programm bietet eine interdisziplinäre projektorientierte Ausbildung für Mediziner und Naturwissenschaftler, die die Qualifizierung eines PhD (alternativ Dr. rer. nat. für Naturwissenschaftler) erlangen können. Während der 3-jährigen Promotionszeit lernen die Studierenden das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten, um später z.B. eine wissenschaftliche Karriere einzuschlagen. Das englischsprachige Programm richtet sich sowohl an Deutsche als auch an ausländische Studierende. Neben der Durchführung eines individuellen Forschungsprojektes, besuchen die Studierenden obligatorische Seminare und Tutorien, welche sich im ersten Jahr mit dem Grundlagenwissen und Methoden in der Biologie und Medizin, im zweiten Jahr mit mehr angewandten Aspekten (durch Vorstellung und Diskussion aktueller Forschungsprojekte an der MHH) befassen. Zusätzlich gibt es ein großes Angebot an projekt-orientierten und interdisziplinären Seminaren und Kursen, einschließlich Gastseminaren, wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkurse, und sog. "soft skill" Seminaren wie "Ethik", "Tierversuche", "Wissenschaftliches Schreiben", "Präsentationstechniken", "Projektmanagement", "Konfliktmanagement", "Karriereperspektiven" etc.

Der Hauptschwerpunkt liegt aber auf dem wissenschaftlichen Forschungsprojekt im Bereich der "Molekularen Medizin", welches in einer der Abteilungen der MHH oder an Partnerinstituten durchgeführt wird - speziell in den Forschungsschwerpunkten: Immunologie; Infektion; Onkologie und Differenzierung; Genetik und Zellbiologie. 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 hochanspruchsvolles 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.

Aktueller Stand

Derzeit befinden sich 72 Studierende im Programm [44 Frauen und 28 Männer; 28

Studierende aus dem Ausland und 44 Deutsche; 7 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 65 Studierende der Naturwissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert (siehe dort) oder durch Stipendien (HBRS, DAAD, Industrie etc.).

In Jahr 2020 erhielt das MD/PhD Programm "Molekulare Medizin" 334 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (Erstpräferenz, 58 verschiedene Länder).

Am 17. Januar 2020, 10./12. Juni 2020 und 06. November 2020 schlossen insgesamt 18 Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien).

Internationales PhD-Programm: Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen (DEWIN)

Sprecher: Prof. Dr. Renhold Förster
Koordination: Dr. Sabine Johann
Tel.: 0511-532 9749 • E-Mail: zib@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/hbrs/zib
Keywords: Promotion, strukturiert, international, PhD, Programme

Forschungsprofil

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. 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.

Im Oktober 2010 wurde der Studiengang „DEWIN – Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen" neu gegründet und mittels 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK unterstützt.

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren und frei von den Studierenden zu wählenden wissenschaftlichen Vorträgen der beteiligten Forschungseinrichtungen (im Rahmen der SFBs, Immunologischen Kolloquien etc. angeboten. Softskill Kurse werden von der HBRS für alle Programme der MHH gemeinsam angeboten und können programmübergreifend belegt werden. Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 – 2 nationalen oder internationalen Kongressen teil. Jeder Student wird im Laufe der drei Studienjahre 2 – 3 Praktika absolvieren. Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Aktueller Stand

Zurzeit sind 76 Studierende in den Promotionsprogrammen eingeschrieben, von denen 68 % Frauen sind. 41 % der Promovenden stammen aus Deutschland und 59 % aus dem Ausland. Die Studierenden sind neben der MHH in Arbeitsgruppen der Tierärztlichen Hochschule Hannover und am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung, Twincore, tätig. Die Studierenden werden über Stipendien des DAAD des Gradu-

ate School Scholarship Programme (GSSP) sowie von den DoktorandInnen eingeworbene DAAD Stipendien, Stipendien aus der Industrie bzw. der eigenen Arbeitsgruppen bezahlt. Über Forschungsverbünde (FOR, RESIST, SFB etc.) und DFG-Einzelanträge sind Studierende auch als Angestellte tätig.

Für das neue Studienjahr, das im Oktober 2020 begonnen hat, haben sich 241 KandidatInnen mit Erstpräferenz für die Studiengänge Infektionsbiologie und DEWIN aus 64 Ländern beworben.

Die Zwischenprüfung des Jahrgangs 2018 fand am 24. März 2020 statt.

Am 17. Januar 2020 verteidigten fünf DoktorandInnen, am 26. Juni 2020 acht DoktorandInnen erfolgreich ihre Dissertation. Der mit 1.000 € dotierte PhD Preis, unterstützt durch das Exzellenzcluster RESIST, wurde im Januar an Likai Tan, PhD verliehen. Der ZIB-Vorstand ehrte im Juni Dr. Alibek Galeev mit dem vom Exzellenzcluster RESIST gestifteten PhD-Preis.

Internationales PhD-Programm: Regenerative Sciences

Sprecher: Prof. Dr. Martin Ulrich
Koordination: Gaby Froriep
Tel.: 0511-532 5206 • E-Mail: phd-regsci@mh-hannover.de • http://www.rebirth-hannover.de/phd-program.html

Keywords: Promotion, strukturiert, international, PhD, Programme

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. REBIRTH wurde im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bunds und der Länder von 2006 bis 2019 als Exzellenzcluster gefördert und besteht nunmehr weiter als 'REBIRTH - Forschungszentrum für translationale regenerative Medizin'. Das PhD Programm „Regenerative Sciences" wurde als drittes Promotionsprogramm neben „Molecular Medicine" und „Infection Biology" in die „Hannover Biomedical Research School" – HBRS – eingebunden. Unterrichtssprache ist Englisch.

Die regenerative Medizin erfordert die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus den Bereichen der Lebens-, Natur- und Ingenieurswissenschaften sowie der Veterinär- und Humanmedizin. Ziel des Promotionsprogramms „Regenerative Sciences" ist es, Studenten mit unterschiedlicher Vorbildung fachübergreifend auszubilden, um die Kommunikation zwischen den Disziplinen zu fördern, die für eine erfolgreiche Zusammenarbeit unabdingbar ist.

Der Kern des 3-jährigen Programms ist ein individuelles Forschungsprojekt im Bereich Regenerative Wissenschaften, das in einem an REBIRTH beteiligten Labor durchgeführt wird. Die Forschungsarbeit wird durch ein Curriculum ergänzt. 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 des Nervensystems 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. Zusätzlich gibt es ein großes Angebot an projekt-orientierten und interdisziplinären Seminaren und Kursen, einschließlich Gastseminaren, wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkurse, und sog. "soft skill" Seminaren wie "Ethik", "Tierversuche", "Wissenschaftliches Schreiben", "Präsentationstechniken", "Projektmanagement", "Konfliktmanagement", "Karriereperspektiven" etc.

Das Programm führt nach einer Regelstudienzeit von drei Jahren zur Erstellung der PhD Arbeit mit anschließender Abschlussprüfung. Doktoranden, die das Programm erfolgreich absolviert haben, wird ein PhD verliehen oder ein Dr. rer. nat., wenn sie einen lebens- bzw. naturwissenschaftlichen Hintergrund haben.

Aktueller Stand

2021 wurden 124 Bewerbungen aus 37 verschiedenen Ländern über das online Bewerbungssystem der HBRS eingereicht.

Aktuell sind 52 Studierende im Programm eingeschrieben. [36 Frauen und 16 Männer; 35 Studierende aus dem Ausland und 17 Deutsche; 11 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 41 Studierende der Naturwissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert oder durch Stipendien (MWK, HBRS, DAAD, Industrie etc.).

Am 19. Januar 2020 und 18./19. Juni 2020 schlossen insgesamt 19 Doktoranden das PhD Programm erfolgreich mit einer öffentlichen Verteidigung ab.

Internationales PhD-Programm: Auditory Sciences

Sprecher: Prof. Dr. Andréj Kral
Koordination: Dr. Christine Baumhoff
Tel.: 0511-532-7234 • E-Mail: Baumhoff.Christine@mh-hannover.de • https://www.neuroprostheses.com/AuditorySciences/Main.html/

Keywords: Promotion, strukturiert, international, PhD, Programme

Forschungsprofil

Das internationale und interdisziplinäre Promotionsprogramm „Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing" ist mit Beginn des Wintersemesters 2013/2014 gestartet und richtet sich sowohl an Deutsche als auch an ausländische Studierende. Das englischsprachige PhD Programm wurde im Rahmen des Exzellenzclusters der DFG „Hearing4all" konzipiert, einem gemeinsamen Cluster der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (UOL), der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leibniz Universität Hannover (LUH). Das PhD Programm ist an der MHH in die Hannover Biomedical Research School integriert. Ziel des PhD Programms ist die fachübergreifende Ausbildung von exzellenten und motivierten Naturwissenschaftler(inne)n, Ingenieur(inn)en und Mediziner(inne)n für die internationale Hörforschung und ihre Anwendung in der Industrie mit der Möglichkeit die Qualifizierung eines PhD (oder alternativ Dr. rer. nat. für Naturwissenschaftler) zu erlangen. Deshalb werden die PhD Studierenden in einem offenen und kreativen Umfeld an die Lösungen wissenschaftlicher Fragestellungen herangeführt und erhalten in ihrer etwa 3-jährigen Promotionszeit eine fundierte Ausbildung im Bereich der Hördiagnostik, der Hörsysteme und der Entwicklung von Hörhilfen. Im Rahmen des Clusters wird das PhD Programm von der Joint Research Academy (JRA) geleitet. Dadurch, dass die Lehre durch Institute und Abteilungen der MHH, der LUH und der UOL geleistet wird, ist eine strukturierte und umfassende Ausbildung durch Experten im Bereich der Hörwissenschaften gewährleistet. Durch die Teilnahmen an den Pflichtkursen wird eine breite Wissensbasis angelegt, dieses Wissen kann individuell durch eine Auswahl der Wahlpflichtfächer vertieft werden. Zusätzlich gibt es ein großes Angebot an wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkursen und durch die HBRS angebotenen Soft Skills, außerdem ist die aktive Teilnahme an mindestens zwei Konferenzen und der jährlich standortübergreifenden Sommerschule vorgesehen. Der Hauptschwerpunkt liegt auf dem wissenschaftlichen Forschungsprojekt im Bereich der Hörforschung, welches in einer der Abteilungen der MHH oder an Partnerinstituten durchgeführt wird, speziell in den Forschungsschwerpunkten auditorische Neurowissenschaften, Signalverarbeitung bei auditorischen Implantaten, Neuronuklearmedizin, experimentelle Neurochirurgie, Biomaterialien-Technik, Implantierbare Mittelohr-Hörgeräte sowie Pharmakologie, dem Schutz und der Regeneration des Innenohrs. Kooperationen mit herausragenden Wissenschaftlern garantieren die wissenschaftliche Exzellenz des Programms. Kurzaufenthalte im Ausland innerhalb dieser Kooperationen (auch gefördert durch die JRA) sind erwünscht, ebenso die Einladung von Gastwissenschaftlern. Ziel des Promotionsprogramms ist eine engere interdisziplinäre Vernetzung von Medizin und Naturwissenschaft zu fördern und hervorragenden Nachwuchs, auch mit internationaler Erfahrung, für die klinische Forschung heranzuziehen.

Aktueller Stand

Zurzeit befinden sich 14 Studierende im Programm [9 Frauen und 5 Männer; 8 Studierende aus dem Ausland und 6 Deutsche; 2 Studierende der Medizin, 3 Studierende der Naturwissenschaften sowie 9 Studierende der Ingenieurswissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert oder durch Stipendien. Im Jahr 2020 schlossen 2 Studierende ihr Studium erfolgreich ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien) und 5 Studierende haben im PhD Programm Auditory Sciences begonnen.

Internationales PhD-Programm: Epidemiologie

Sprecher: Prof. Dr. Gérard Krause
Koordination: Dr. Jördis Ott
Tel.: 0531 6181-3136 • E-Mail: phd-epidemiology@helmholtz-hzi.de • https://www.helmholtz-hzi.de/phdepi

Keywords: Promotion, strukturiert, international, PhD, Programme

Forschungsprofil

I Der strukturierte PhD-Studiengang „Epidemiologie" wird seit 2013 als Kooperationsprojekt der Abteilung für Epidemiologie am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), der HZI GradSchool und der HBRS (MHH) angeboten. Nach erfolgreichem Abschluss erwerben die Doktorand*innen in der Regel den Titel PhD oder in Einzelfällen Dr. rer nat. Der Studiengang bietet durch den Zugang zum epidemiologischen Labor des HZI und zu einem Studienzentrum der Nationalen Kohorte in Hannover vielfältige Möglichkeiten, epidemiologische Forschungsprojekte durchzuführen.

Die Doktorand*innen werden dahingehend ausgebildet, dass sie epidemiologische Studien und gesundheitswissenschaftliche Projekte unterschiedlicher Art eigenständig initiieren und durchführen können 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 sowie -translation werden Kenntnisse zu Ethik, Datenschutz und Finanzierung epidemiologischer Forschung vermittelt.

Durch die Bearbeitung eines eigenen epidemiologischen Forschungsprojektes, welches entweder als eigenständige Studie oder als integrierte Teilstudie eines größeren Projektes organisiert ist, sind die Doktorand*innen aktiv in das jeweilige Forschungsumfeld integriert.

Im Rahmen des Begleitprogramms ist epidemiologische Feldarbeit in einer geeigneten Institution unter Supervision vorgesehen. Hierzu wird von den Doktorand*innen ein Bericht angefertigt.

Die Unterrichtsmodule bestehen aus Vorlesungen, Seminaren und Übungen, welche durch Wissenschaftler*innen des HZI sowie anderer Institutionen unterrichtet und konzipiert werden.

Des Weiteren nehmen Studierende an Lehrangeboten und Symposien der HZI GradSchool (z.B. Good Scientific Practice), der HBRS und anderer Institute der MHH teil. Sie besuchen externe Summer/Winter Schools, wirken an mindestens einem Kongress mit eigenem Beitrag mit und beteiligen sich am jährlichen PhD-Retreats des Studiengangs.

Aktueller Stand

Es sind 13 Doktorand*innen im Studiengang immatrikuliert [9 weiblich, 4 männlich, 0 divers; verschiedene Herkunftsländer].

Die Teilnahme am Programm ist entweder im Rahmen einer intern oder extern betreuten (Promotions-)Anstellung, eines Promotionsstipendiums (z. B. Deutsche Studienstiftung, DAAD) oder in Eigenfinanzierung möglich.

Bislang schlossen 14 Studierende erfolgreich den Studiengang ab (öffentliche Verteidigung).

Internationales PhD-Programm: Biomedizinische Datenwissenschaft (BIOMEDAS)

Sprecher: Prof. Dr. Chris Lauber
Koordination: Carolina Skowronek
Tel.: 0511-220027-191 • E-Mail: biomedas@translationsallianz.de • http://www.translationsallianz.de/biomedas/

Keywords: Promotion, strukturiert, international, PhD, Programme

Forschungsprofil

Als Teil der Akademie der Translationsallianz Niedersachsen (TRAIN), welche verschiedene regionale Partner aus der translationalen Forschung integriert, wurde das Konzept eines hochschulübergreifenden PhD Programms unter Einbeziehung außeruniversitärer Einrichtungen entwickelt, um die Kombination verschiedener wissenschaftlicher und technologischer Disziplinen zu ermöglichen, welche für die biomedizinische Datenwissenschaft relevant sind.

Die Einrichtung des gemeinsamen Programms "BIOMEdical DAta Science (BIOMEDAS)" erfolgte zum Wintersemester 2020 mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) als federführender Einrichtung und der Integration des Programms in die Hannover Biomedical Research School (HBRS).

BIOMEDAS richtet sich an Studierende, die daran interessiert sind, disziplinäres Wissen mit den Kompetenzen eines Datenwissenschaftlers zu verbinden und an der Schnittstelle von Bioinformatik, Medizininformatik, Datenbanken, Data Minin, maschinellem Lernen, angewandter Mathematik, biomedizinischer Modellierung und Analyse komplexer Netzwerke zu arbeiten. Gemeinsame datenwissenschaftliche Projekte zwischen den verschiedenen Partnern werden in verschiedenen Bereichen weiterentwickelt, was zahlreiche Möglichkeiten für den interdisziplinären Austausch eröffnet. Dabei werden insbesondere Projekte in den Bereichen "Ausschöpfung des Potenzials verfügbarer biomedizinischer und klinischer Datenquellen", "Nutzung biomedizinischer Daten zur Realisierung einer personalisierten Medizin", "Verständnis von Pathomechanismen durch biomathematische Modellierung" und "Einsatz künstlicher Intelligenz zur Entwicklung maßgeschneiderter Diagnose- und Behandlungsstrategien" durch die BIOMEDAS Studenten bearbeitet.

Das Ausbildungsprogramm wendet ein kollaboratives Ausbildungsprinzip an, an dem Betreuer der verschiedenen Partnern beteiligt sind. Jährliche Treffen mit dem Dissertationsberatungsausschuss und eine Kombination aus einem Kernforschungsprojekt und individuellen Lehrveranstaltungen bilden die Grundlage des Ausbildungsprogramms.

Aktueller Stand

Derzeit befinden sich 19 Teilnehmer/innen im Programm, die an der Medizinischen Hochschule Hannover, der Technischen Universität Braunschweig oder der Leibniz Universität Hannover eingeschrieben sind.

» Centre for Individualised Infection Medicine (CiiM):
- 5 Teilnehmer/innen

» Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)
- 4 Teilnehmer/innen

» Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
- 4 Teilnehmer/innen

» Technische Informationsbibliothek, Leibniz-Informationszentrum Technik und Naturwissenschaften (TIB)
- 3 Teilnehmerinnen

» Technischen Universität Braunschweig (TUBS):
- 2 Teilnehmer/innen

» TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH:
- 1 Teilnehmerin

Im Oktober 2021 ist der Start des zweiten BIOMEDAS-Jahrgangs geplant.
Weitere Informationen: http://www.translationsallianz.de/biomedas/

StrucMed Programme

Sprecher: Prof. Dr. Reinhold Förster
Sprecher: Prof. Dr. Markus Cornberg
Sprecher: Prof. Dr. Michael Heuser
Kordination: Dr. Susanne Kruse
Koordination: Dr. Anna Stepczynska-Bachmann
Koordination: Yasmine Alwie

Tel.: 0511-532 9844 • E-Mail: Kruse.susanne@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/hbrs/strucmed • https://www.klinstrucmed.de/ • https://www.mhh.de/hbrs/digistrucmed

Keywords: Promotion, strukturiert, international, PhD, Programme

Forschungsprofil

I. Das klassische strukturierte Promotionsprogramm (StrucMed)
Im Jahr 2005 rief die MHH das Strukturierte Promotionsprogramm für Medizinstudierende (Dr. med), kurz StrucMed, unter dem Dach der HBRS ins Leben. Sprecher des Programms ist Professor Dr. Reinhold Förster, Leiter des Instituts für Immunologie. Motivierte Studierende unterbrechen ihr Studium komplett für ein Jahr, um eine experimentelle Doktorarbeit in ausgewählten Arbeitsgruppen und Partnerinstituten durchzuführen. Ziel ist es, publizierbare Ergebnisse zu produzieren. Alle Promovierenden haben Hauptbetreuende sowie Ko-Betreuende einer anderen Abteilung. Zusätzlich werden Veranstaltungen angeboten. Hierzu zählen wissenschaftliche Kolloquien, Seminare aus dem Bereich „Soft Skills" wie etwa tierexperimentelles Arbeiten, wissenschaftliches Schreiben und Statistik. Die Promovierenden erhalten in der Regel eine Bezahlung mit einem Stipendium. Nach einem Jahr steigen die StrucMed-Studierenden wieder ins Studium ein. Es gilt die Promotionsordnung der MHH. Die Promovierenden müssen ihre Arbeiten im Rahmen eines „StrucMed-Symposiums" präsentieren. Neben der Promotionsurkunde erhalten sie ein StrucMed Zusatzzertifikat. Es gibt 15 Stipendien der HBRS sowie Stipendien in Verbundprojekten wie etwa dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Mittlerweile hat das StrucMed-Programm die volle Kapazität von 50 Studierenden pro Jahr erreicht.

II. Das klinische strukturierte Promotionsprogramm (KlinStrucMed)
Was sich in der Grundlagenforschung bewährt hat, wird nun auch für die Klinische Forschung angeboten: Die MHH erweiterte 2015 ihre Ausbildung um ein bundesweit einmaliges KlinStrucMed-Programm für besonders anspruchsvolle klinische Doktorarbeiten. Dies wird von der Else Kröner Fresenius Stiftung und weiteren Stiftungen gefördert. Es gibt in der Regel zehn Projekte. Sprecher des Programms ist Professor Dr. Markus Cornberg, Oberarzt der MHH-Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie. Projektbegleitend erhalten die Promovierenden eine gezielte methodische Grundausbildung, bei denen sie fundierte Kenntnisse in Biometrie, Bioinformatik, Ethik und Epidemiologie erhalten sowie in rechtlichen Aspekten der Nutzung von Datenbanken. Einige „Soft Skill" Kurse werden ebenfalls angeboten. Ziel ist es, ausgezeichnete klinische Dissertationen zu verfassen, die von den Studierenden in hochrangigen Journalen veröffentlicht werden sol-

len. Das Programm folgt einem ähnlichen Aufbau wie das klassische StrucMed Programm.

III. Das digitale strukturierte Doktorand_innen Programm (DigiStrucMed)

Das Else Kröner-Promotionskolleg „Digitalisierung in der Medizin" ist ein strukturiertes Doktorandenprogramm (DigiStrucMed), das in Kooperation zwischen der MHH und dem Peter L. Reichertz Institut (PLRI) der TU Braunschweig, dem Forschungsinstitut L3S der Leibniz Universität Hannover sowie der Hochschule Hannover durchgeführt wird. Das Programm ermöglicht es Promovierenden der Medizin und Masterstudierenden der Informatik, gemeinsam Forschungsarbeiten im Themengebiet „Digitale Transformation in der Medizin" durchzuführen. Es gibt in der Regel zehn Projekte. Sprecher des Programms ist Professor Dr. Michael Heuser, Oberarzt der MHH-Klinik für Hämatologie, Hämostasiologie und Onkologie. Projektbegleitend erhalten sie eine gezielte methodische Grundausbildung in Seminaren. Einige „Soft Skill" Kurse werden ebenfalls angeboten. Das Programm folgt einem ähnlichen Aufbau wie das klassische StrucMed Programm.

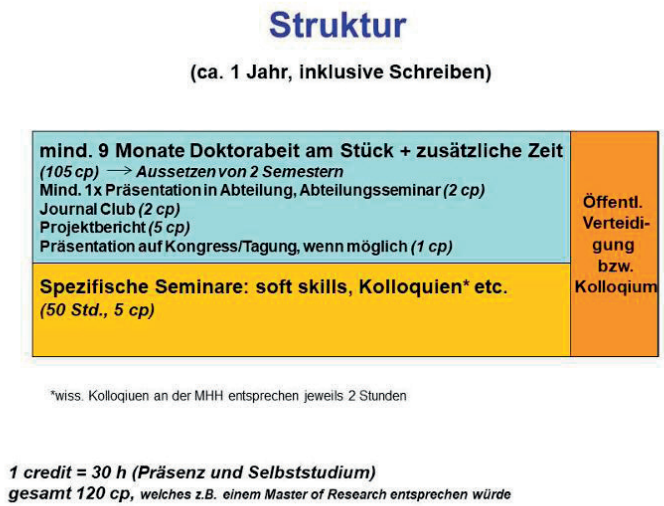


Abb.1: Struktur des StrucMed Programms

DFG Clinician Scientist Programm „PRACTIS“

Sprecher: Prof. Dr. Dr. Anette Melk
Stellv. Sprecher: Prof. Dr. Meike Stiesch
Koordination: Dr. Thorsten Saenger / Dr. Nima Memaran / Sabrina Markefke
Tel: 0511/532 7806 E-Mail: practis@mh-hannover.de https://www.clinician-scientist.de/
Keywords: DFG, Clinician Scientist, Nachwuchsförderung, translationale Forschung, R2-Wissenschaftler:in

PRACTIS ist ein dreijähriges Programm, das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft seit 2018 gefördert wird. Das Programm bietet Ärzt:innen in der Weiterbildung eine strukturierte klinische Ausbildung sowie eine 18-monatige geschützte Zeit für wissenschaftliche Arbeiten. Das Programm richtet sich an Forschungs-interessierte Ärzt:innen, die ein Projekt in den Forschungsschwerpunkten der MHH bearbeiten möchten.

Die exzellenten Bewerber:innen durchlaufen ein transparentes kompetitives Auswahlverfahren und integrieren sich im Forschungsumfeld der MHH. Die Kollegiat:innen werden durch ein maßgeschneidertes klinisches und wissenschaftliches Mentoring, ein durchdachtes Begleitcurriculum zum Erwerb professioneller und persönlicher Kompetenzen, einen Sachmittelzuschuss von 27.000 € sowie durch weitere individuelle Maßnahmen unterstützt. Das Programm ist am Europäischen Qualifikationsrahmen für Wissenschaftskarrieren ausgerichtet und verfolgt das Ziel, Kollegiat:innen strukturiert zu Fachärzt:innen und R2-Wissenschaftler:in auszubilden.

Aktuell befinden sich 24 Kollegiat:innen in dem PRACTIS Clinician Scientist Programm.

Else Kröner Fresenius Stiftung: Forschungskolleg "TITUS" - The First Thousand Days of Life – Frühe Prägung und Prävention"

Sprecher: Prof. Dr. Gesine Hansen
Stellv. Sprecher: Prof. Dr. Reinhold Förster
Tel: 0511/532 9138 E-Mail: titus@mh-hannover.de https://www.clinician-scientist.de/titus/

Keywords: EKFS, Clinician Scientist, Nachwuchsförderung, translationale Forschung

Das wissenschaftliche Programm des Forschungskollegs TITUS fokussiert sich auf die ersten 1000 Tage des Lebens und die besondere Bedeutung dieser Lebensphase für die frühe gesundheitliche Prägung und Prävention. Es integriert verschiedene etablierte in vitro und in vivo Modelle sowie umfassend charakterisierte, relevante Patientenkohorten, um in dieser Altersgruppe folgende drei Themenbereiche zu untersuchen: I. Die frühkindliche Prägung und primäre Prävention, II. die Früherkennung gesundheitlich gefährdeter und erkrankter Kinder zur sekundären Prävention sowie III. die Entwicklung und frühe Anwendung kausaler Therapien zur tertiären Prävention.

Das TITUS Forschungskolleg fördert die wissenschaftlichen und klinischen Spezialisten der Zukunft, indem es jungen, leistungsstarken Ärzt:innen den Spagat zwischen der klinischen Ausbildung in dem tertiären pädiatrischen Gesundheitszentrum der MHH und der wissenschaftlichen Ausbildung und translationalen Forschung in dem exzellenten wissenschaftlichen Umfeld des Standortes ermöglicht. Hierfür erhalten die Kollegiat:innen umfangreiche Unterstützung wie z.B. einen Sachmittelzuschuss von 22.500,- € zur Durchführung ihres Projektes, ein strukturiertes Weiterbildungscurriculum sowie ein enges Mentoring durch die Projektleiter:innen.

Aktuell befinden sich 7 Kollegiat:innen in dem TITUS Forschungskolleg.

AVIATOR Advanced Clinician Scientist Programm

Sprecher: Prof. Dr. Dr. Anette Melk
Koordination: Dr. Thorsten Saenger
Tel: 0511/532 7806 E-Mail: practis@mh-hannover.de https://www.clinician-scientist.de/
Keywords: MHH, Advanced Clinician Scientist, Nachwuchsförderung, translationale Forschung, R3-Wissenschaftler:in

Das Advanced Clinician Scientist Programm AVIATOR richtet sich an forschende Ärzt:innen nach der Facharzt-Weiterbindung und bereits vorhandenem Forschungsschwerpunkt und will diese auf dem Weg zur Professur begleiten. Im Rahmen des AVIATOR Programms werden die Entwicklung von Führungskompetenzen, wissenschaftlicher Selbständigkeit und Unabhängigkeit gefördert. Das Programm ist am Europäischen Qualifikationsrahmen für Wissenschaftskarrieren ausgerichtet und verfolgt das Ziel Kollegiat:innen in ihrem komplementären klinischen und wissenschaftlichen Gebiet mit den professionellen und persönlichen Kompetenzen von R3-Wissenschaftler:innen auszustatten. Dies wird durch spezielle Mentoring-Konzepte, die Einbindung der Kollegiat:innen in bestehende Konsortien, ein Begleitprogramm sowie der intensiven Förderung der nationalen und internationalen Sichtbarkeit der Kollegiat:innen sichergestellt.

Die Ausschreibung der ersten Stellen für das AVIATOR Programm wird in 2021 stattfinden.

RCU - Hannover Unified Biobank (HUB)

Leiter: Prof. Dr. Thomas Illig

Tel.: 0511-532 7856 • E-Mail: Illig.Thomas@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/hannover-unified-biobank-hub

Keywords: Zentrale Biobank der MHH, Automation, Robotik, Probenlagerung, Datenmanagement, Qualitäts- und Projektmanagement, Governance, Biobanking, Biobank-Netzwerke,

Forschungsprofil

Bioproben spielen für die translationale, medizinische Forschung eine bedeutende Rolle. Die Qualität der Bioproben ist dabei besonders entscheidend für aussagekräftige Ergebnisse. Eine hohe Qualität der Bioproben kann oft nur von professionellen, großen Biobanken geleistet werden.

Viele komplexe Erkrankungen (Volkserkrankungen) nehmen in den industrialisierten Ländern stark zu und bedeuten eine große Belastung für die Kosten des Gesundheitswesens. Durch die Entwicklung neuer Methoden für die Biomarker- und Therapieforschung eröffnet sich ein großes Potential für individuelle Präventions- und Therapiemaßnahmen (individualisierte Medizin). In den letzten Jahren konnten für zahlreiche Volkserkrankungen neue häufige DNA Risikovarianten entdeckt werden, die derzeit zumindest teilweise funktionell charakterisiert werden. Aktuell werden durch Exom- oder Gesamtgenomsequenzierungsansätze kausale DNA Varianten für seltene Erkrankungen identifiziert. Auch Transkriptions-, epigenetische, Metabolom- bzw. Proteomanalysen werden auf ihr Potential als Biomarker getestet. Durch diese neuen teilweise sehr sensitiven molekularen Analysen entsteht aber auch die Notwendigkeit von noch größeren Studien mit hoher Proben- und Datenqualität.

Eine sehr wichtige Voraussetzung für eine solche Forschung ist der Ausbau der notwendigen Infrastrukturen. Eine dieser zentralen Infrastrukturen sind professionell angelegte zentralisierte Biobanken im klinischen und epidemiologischen Umfeld. Auch ist eine verbesserte Zusammenarbeit von bestehenden Biobanken, die einen Proben- und Datenaustausch zulassen und ihre Vorgehensweise und ihren Qualitätsstandard möglichst gut aneinander anpassen müssen, ebenfalls erforderlich. In den Fokus der öffentlichen Aufmerksamkeit sind in den vergangenen Jahren vor allem solche Biobankprojekte geraten, die besonders umfassend angelegt waren, d.h. besonders viele Daten und Proben von Probanden bzw. Spendern, Patienten sammeln. Mit der Entwicklung, dem Aufbau und dem Betrieb von Biobanken ist eine Vielzahl von Fragen verbunden, welche vor allem die Erhebung, Speicherung, Nutzung und Weitergabe von Proben und Daten, sowie die gesellschaftliche Einbindung dieser Prozesse betreffen. Diese komplexen Anforderungen können in der Regel wiederum nur von großen zentralisierten Biobanken erfolgreich bewältigt werden.

Die Medizinische Hochschule Hannover hat 2012 die Hannover Unified Biobank (HUB) als zentrale Biobank der MHH gegründet. Seit 2014 ist die Biobank im Clinical Research Center Hannover (CRC) lokalisiert. Ziel der HUB ist es, eine moderne, hochautomatisierte und standardisierte Biobank am Exzellenz- und Wissenschaftsstandort Hannover zu betreiben und damit der gesamten MHH ein fortschrittliches und innovatives Biobanking in Forschung und Klinik zu ermöglichen. Hierzu wurde neben einem modernen Biobanklager, eine standardisierte und automatisierte Probenverarbeitung und ein professionelles Datenmanagementsystem aufgebaut.

Neben dem Aufbau des Biobanking am Standort ist auch die Schaffung vernetzter Biobankstrukturen mit anderen zentralisierten Biobanken in Deutschland ein wichtiges Ziel der HUB. In Zusammenarbeit mit der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) sollen deutschlandweit einheitliche Standards für die Sammlung, Aufbewahrung und Analyse von Proben und assoziierten Daten geschaffen werden. Um sich aktiv an der Gestaltung der Prozesse zu beteiligen, ist die HUB in vielen nationalen, aber auch internationalen Arbeitskreisen in den Aufbau dieser notwendigen Struktur intensiv involviert. Die HUB ist in diesem Zusammenhang Mitglied im deutschlandweitem Biobank-Exzellenz-Netzwerk German Biobank Association (GBA).

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Aufbau einer Kohorte von COVID-19 Patienten mit systematischer Sammlung und Lagerung von biologischen Materialien zur Bewältigung der Auswirkungen des Corona-Virus.

Der Zugang zu hochqualitativem Biomaterial spielt für die medizinische Forschung eine wichtige Rolle. Insbesondere in der COVID -19 Pandemie ist die schnelle Verfügbarkeit hochwertiger Bioproben ein zentraler Baustein für die Umsetzung von COVID-19 Forschungsprojekten an der MHH. Die Hannover Unified Biobank (HUB, Prof. Thomas Illig) hat deshalb im März 2020, zusammen mit weiteren PIs (Prof. Markus Cornberg, Prof. Sascha David, Prof. Marius Höper, PD Dr. Christoph Höner zu Siederdissen, Dr. Matthias Stoll, MHH; Prof. Thomas Fühner, KRH) aus verschiedenen Kliniken der MHH / des KRH Siloah mit Patientenkontakt, eine Finanzierung für Aufbau einer Kohorte von COVID-19 Patienten mit systematischer Sammlung und Lagerung von biologischem Materialien beantragt. Es wurde eine Summe von über 2 Mio. Euro für den Aufbau der Bioprobensammlung „COVID-19 Biobank" bewillig.

Für die systematische Sammlung von Bioproben wurde das Studienzentrum der Pneumologie an das Biobank Information Management System (BIMS) der HUB angeschlossen. Die Proben werden direkt nach der Entnahme in der HUB nach den dort geltenden SOPs verarbeitet und eingelagert. Alle Schritte werden im BIMS der HUB dokumentiert wodurch eine eindeutige Nachverfolgung und Zuordnung der Proben zum Patienten gewährleistet ist. Zu den Patienten / Proben wird ein Basisdatensatz direkt im das BIMS dokumentiert. Zur Verknüpfung der Patienten / Proben mit weiterreichenden Daten ist das BIMS der Biobank mit dem klinischen Data Warehouse der MHH (ECRDW - Enterprise Clinical Research Data Warehouse) verbunden, welches alle konsolidierten klinischen Routinedaten der MHH-Patienten enthält. In Kooperation mit dem KRH Klinikum Siloah werden zusätzlich regelmäßig Patienten in die Sammlung eingeschlossen. Die Verarbeitung der Proben erfolgt ebenfalls in der HUB

Es konnten bislang etwa 24.700 Einzelproben aus über 600 Visiten von mehr als 290 COVID-19 Patienten gesammelt werden. Die Probenentnahme pro Visite umfasst Blut für die Gewinnung von Plasma, Serum, lebenden Blutzellen (PBMCs), RNA und DNA, sowie Urin und Speichelproben.

Die Proben der COVID-19 Biobank stehen allen MHH internen und externen Forschern zu Verfügung. Probenanfragen können an die HUB gestellt werden. Die Probenvergabe wird über ein wissenschaftliches Use and Access Komitee geregelt, welches den wissenschaftlichen Mehrwert der beantragten Projekte bewertet und die Zweckmäßigkeit der Probenvergabe. Aus den bewilligten Projekten wurden bereits Ergebnisse publiziert oder befinden sich im Publikationsprozess.

Analysen zur molekularen Charakterisierung der COVID-19 Kohorte, die nicht über das MWK gefördert werden konnten, wurden von verschiedenen PIs zum Teil in Eigenleistung realisiert oder sind geplant (Genom- und Transkriptomsequenzierung, Epigenom, Analyse genetischer Risikovarianten mittels Genotyping, Metabolom in Plasma, Urin und Speichelproben, Charakterisierung der Immunreaktion anhand von Zytokinen und Leukozytenpopulationen, heterologe Immunität der Kohorte anhand von B- und T-Zellpopulation). Alle Daten aus diesen Analysen sollen mit den Proben / Patienten verbunden werden und für zukünftige Projekte zur Verfügung stehen. Dafür ist der Aufbau einer data cloud in Zusammenarbeit mit dem ZIMT geplant

Durch den schnellen Aufbau der nötigen Infrastruktur zum Aufbau der COVID -19 Kohorte konnten bereits auch weitere Drittmittel eingeworben werden. Die MHH wurde in die hochauflösende Plattform des Nationalen Pandemie Kohorten Netz (NAPKON) aufgenommen und erhielt dadurch eine Fördersumme von 1 Mio. € Prof. Thomas Illig (Leiter der HUB) ist als Leiter des NAPKON Bioprobenkerns maßgeblich am Aufbau dieses nationalen Netzwerks beteiligt.

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Deutsche Biobank Allianz / BBMR.de - Standort Hannover

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) - Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Forschungs- & Entwicklungsvertrag CAPNETZ

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Immune Safety Avatar: nonclinical mimicking of the immune system effects of immunomodulatory therapies (imSAVAR)

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Kein Mittelgeber gewählt

Kooperation in der Translationalen Forschung in der ADAPTcycle Studie. Teilprojekte "ctDNA" und "CTC"

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Westdeutsche Studiegruppe GmbH

Nationales Forschungsnetzwerk der Universitätsmedizin zu COVID-19 (NUM), Nationales Pandemie Kohorten Netz (NAPKON)

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: MWK, Land Niedersachsen

NeoCyst - Multidisziplinäres Netzwerk zur Erforschung der Pathogenese, der Klinischen Präsentation und der Prognose hereditaver zystischen Nierenerkrankungen im Kindesalter, TP 28: Ziliopathie-Mutation, TP3: Prokommuster, TP5: Biomaterialbank

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

(Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur. Für das Teilprojekt: TP-Z Pathologieplattform für Herz- und Lungengewege und Liquid Biobankig.

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

RESIST - Abwehrschwächen gegenüber Infektionen und Ihre Kontrolle

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

TI 09.903_00: Integrierte DZIF Infektionskohorte innerhalb der Deutschen Nationalen Kohorte (ZIFKO): Pilot-Studie

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

TTU 09.916_00: Developing a rodent disease model for Pseudomonas aeruginosa infection in bronchiectasis for drug research

» Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Originalpublikationen

Cuellar-Partida G, Tung JY, Eriksson N, Albrecht E, Aliev F, Andreassen OA, Barroso I, Beckmann JS, Boks MP, Boomsma DI, Boyd HA, Breteler MMB, Campbell H, Chasman DI, Cherkas LF, Davies G, de Geus EJC, Deary IJ, Deloukas P, Dick DM, Duffy DL, Eriksson JG, Esko T, Feenstra B, Geller F, Gieger C, Giegling I, Gordon SD, Han J, Hansen TF, Hartmann AM, Hayward C, Heikkilä K, Hicks AA, Hirschhorn JN, Hottenga JJ, Huffman JE, Hwang LD, Ikram MA, Kaprio J, Kemp JP, Khaw KT, Klopp N, Konte B, Kutalik Z, Lahti J, Li X, Loos RJF, Luciano M, Magnusson SH, Mangino M, Marques-Vidal P, Martin NG, McArdle WL, McCarthy MI, Medina-Gomez C, Melbye M, Melville SA, Metspalu A, Milani L, Mooser V, Nelis M, Nyholt DR, O'Connell KS, Ophoff RA, Palmer C, Palotie A, Palviainen T, Pare G, Paternoster L, Peltonen L, Penninx BWJH, Polasek O, Pramstaller PP, Prokopenko I, Raikkonen K, Ripatti S, Rivadeneira F, Rudan I, Rujescu D, Smit JH, Smith GD, Smoller JW, Soranzo N, Spector TD, Pourcain BS, Starr JM, Stefansson H, Steinberg S, Teder-Laving M, Thorleifsson G, Stefansson K, Timpson NJ, Uitterlinden AG, van Duijn CM, van Rooij FJA, Vink JM, Vollenweider P, Vuoksimaa E, Waeber G, Wareham NJ, Warrington N, Waterworth D, Werge T, Wichmann HE, Widen E, Willemsen G, Wright AF, Wright MJ, Xu M, Zhao JH, Kraft P, Hinds DA, Lindgren CM, Mägi R, Neale BM, Evans DM, Medland SE. Genome-wide association study identifies 48 common genetic variants associated with handedness. Nat.Hum.Behav. 2021;5(1):59-70

Holz O, DeLuca DS, Roepcke S, Illig T, Weinberger KM, Schudt C, Hohlfeld JM. Smokers with COPD Show a Shift in Energy and Nitrogen Metabolism at Rest and During Exercise. Int.J.Chron.Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:1-13

Liu B, Lindner P, Jirmo AC, Maus U, Illig T, DeLuca DS. A comparison of curated gene sets versus transcriptomics-derived gene signatures for detecting pathway activation in immune cells. BMC Bioinformatics 2020;21(1):28

RCU - CRC - Clinical Research Center

Leiter: Prof. Dr. Christoph Schindler

Tel.: 0511-53508300 • E-Mail: Schindler.Christoph@mh-hannover.de • www.mhh.de/zks

Keywords: Klinische Forschung, patientenorientierte Forschung, Early Clinical Trial Unit (ECTU), Translation, Phase I - Studien, Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Proof of Concept, Arzneimittel- und Impfstofftestung

Forschungsprofil

Die MHH CRC Core Facility stellt professionelle Infrastruktur und als ECTU ein hochqualifiziertes medizinisches Studienteam bestehend aus Prüfärzten, Study Nurses und Medizinischen Dokumentaren zur Organisation und Durchführung früher klinischer Studien der Phasen I bis IIa sowie translationaler Proof of Concept Studien zur Verfügung. Die Abteilung wird vom Inhaber der Professur für frühe Klinische Studien und Arzneimittelforschung geleitet. Dabei steht in den jeweiligen Indikationsgebieten eine enge Zusammenarbeit mit klinischen Forschern/Clinician Scientists aus verschiedenen MHH-Fachabteilungen mit dem CRC-CF-Team im Vordergrund.

Kernaufgabe und Zentrum der Forschung der Abteilung ist die Untersuchung nicht zugelassener Arzneimittel, Impfstoffe und Medizinprodukte im Hinblick auf Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit in enger Kooperation mit der forschenden Pharma- und Medizinprodukteindustrie.

Zu den Kooperationspartnern innerhalb der MHH gehört die Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, die Klinik für Neurologie, die Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, die Augenklinik, die Klinik für Psychiatrie, die Klinik für HNO-Heilkunde und die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

A Phase 1/2a, partially blind, placebo-controlled, dose-escalation, first-in-human, clinical trial to evaluate the safety, reactogenicity and immunogenicity after 1 and 2 doses of the investigational SARS-CoV-2 mRNA vaccine CVnCoV administered intramuscularly in healthy adults.

Rationale

Trotz der Schwere von Atemwegserkrankungen, die durch eine neu aufgetretene SARS CoV2-Infektion verursacht werden, stand zum Zeitpunkt des Studienstarts im Frühjahr 2020 weltweit kein zugelassener Impfstoff zur Vorbeugung von Covid-assoziierten Erkrankungen zur Verfügung. In Zusammenarbeit mit der Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) entwickelt die CureVac AG einen neuen SARS-CoV-2-Boten-Ribonukleinsäure (mRNA)-Impfstoff mit Lipid-Nanopartikeln (LNP), kurz CVnCoV genannt, zur Vorbeugung der COVID-19 Krankheit, der als 2-Dosen-Grundimmunisierungsschema verabreicht wird. Diese erste Phase-1-Studie am Menschen (FIH = first in human) untersucht die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von CVnCoV in unterschiedlichen Dosisstufen an gesunden Probanden. Da es als kritisch erachtet wird, die Sicherheit und Reaktogenität bei Teilnehmern mit präexistierenden Immunantworten zu etablieren, eine Impfung in Wirksamkeitsstudien und anderen großen klinischen Studien zu untersuchen, sowie auch grosse Public Health Impfkampagnen in Zukunft ohne serologische Untersuchungen zu ermöglichen, schließt die Studie auch solche Probanden ein, die bereits eine Coronainfektion durchgemacht haben, um die Sicherheit und Reaktogenität im Kontext präexistierender Immunität zu untersuchen. CVnCoV wurde mit der proprietären RNActive®-Technologieplattform von CureVac entwickelt, die chemisch nicht modifizierte

mRNA-Moleküle als Grundlage für die Impfung verwendet.
» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: CureVac AG

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

A phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre clinical trial to assess the efficacy and safety of VPM1002 in reducing healthcare professionals absenteeism in the SARS-CoV-2 pandemic by modulating the immune system
» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: VPM Vakzine Projekt Management GmbH

A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial to assess the efficacy and safety of VPM1002 in reducing hospital admissions and/or severe respiratory infectious diseases in elderly in the SARS-CoV-2 pandemic by modulating the immune system
» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: VPM Vakzine Projekt Management GmbH

A Phase I, Open-label, Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Ustekinumab on Cytochrome P450 Enzyme Activities Following Induction and Maintenance Dosing in Participants with Moderate to Severe Crohn's Disease - CNTO1275CRD1003
» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Janssen-Cilag GmbH

A Phase 1/1b first-in-human dose escalation and expansion study for the evaluation of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and anti-tumor activity of SAR439459 administered intravenously as monotherapy and in combination with cemiplimab in adult patients with advanced solid tumors, Sanofi SAR439459, TCD14678
» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Sanofi-Aventis Deutschland GMBH Clinical Study Unit

A phase 1/2A clinical study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of single and repeated doses of AUP1602-C as topical treatment of diabetic foot ulcers.
» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Aurealis

A Phase III, Open Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with -Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral A-T87Q-Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product) in Subjects ≥12 and ≤50 Years of Age - HGB-207
» Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr.); Förderung: INC Research UK Limited

AHA: Acquired Hemophilia a involving ROCHE´s product Emicizumab in the treatment of prevention of bleeds in acquired hemophilia A.
» Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: GWT TUD GmbH

An Open-label, Randomized, Parallel-Group, Phase I Study to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy and Safety between Subcutaneous CT-P13 and Intravenous CT-P13 in PatientsWith Active Crohn's Disease and Active Ulcerative Colitis - CT-P13 1.6
» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Celltrion Inc.

Single dose open label uncontrolled safety trial of intravenous administration of idarucizumab to paediatric patients enrolled from ongoing phase IIb/ III clinical trials with dabigatran etexilat for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism - 1321.7

» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

CYC-202

» Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr.); Förderung: Sublimity Therapeutics

InSite Platform Custodix/ TriNetX

» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Custodix NV, Belgium

Randomised, double-blind, placebo-controlled (within dose groups) and active controlled (eplerenone group) trial to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of 4 oral doses of BI 690517 over 28 days in female and male patients with diabetic nephropathy - 1378-0008

» Projektleitung: Schindler, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Open Label, Single Arm Safety Prospective Cohort Study of Dabigatran Etexilate for Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Children From 0 to Less Than 18 Years

» Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Originalpublikationen

Jakubovski E, Pisarenko A, Fremer C, Haas M, May M, Schumacher C, Schindler C, Häckl S, Aguirre Davila L, Koch A, Brunnauer A, Cimpianu CL, Lutz B, Bindila L, Müller-Vahl K. The CANNA-TICS Study Protocol: A Randomized Multi-Center Double-Blind Placebo Controlled Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Nabiximols in the Treatment of Adults With Chronic Tic Disorders. Front.Psychiatry. 2020;11:575826

Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, Kroidl A, Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Schindler C, Schunk M, Velavan TP, Fotin-Mleczek M, Müller S, Quintini G, Schönborn-Kellenberger O, Vahrenhorst D, Verstraeten T, Walz L, Wolz OO, Oostvogels L. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. medRxiv 2020;

Übersichtsarbeiten

May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. Ther. Adv.Endocrinol.Metab. 2020;11: 1-19

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schindler, Christoph (Prof. Dr.): Arzneimittelkommission der BZÄK, Deutschland, Mitglied; Deutsche Arzneibuchkommission (DAB), Deutschland, Mitglied; Editor in Chief Ther Adv Endocrinol Metab

RCU - Genomics

Leiter: Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

Tel.: 0511/532-5814 • E-Mail: dittrich.oliver@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/genomics.html

Keywords: Next Generation Sequencing, NGS, Exom, Transkriptom, Genom, ChIP, Epigenetics, Single Cell Analytik, Mikrobiom, Amplicon, Metagenom, Metagenomics, Bioinformatik, Hochdurchsatzsequenzierung, Illumina, Hochleistungsrechencluster, Galaxy, Analysepipeline

Organisationsstruktur der Research Core Unit Genomics (RCUG):
Seit Anfang 2017 steht die RCUG im Rahmen der MHH-Forschungsinfrastruktur für Planung und Durchführung moderner Sequenzierungsverfahren zur Verfügung. Das RCUG-Personal weist langjährige Erfahrung im entsprechenden Technologiebereich auf. Ein hohes Maß an Nutzerorientierung, Transparenz und Qualitätssicherung ist durch die Festlegung auf Service-Ausrichtung, institutionelle Unabhängigkeit sowie die Implementierung einer wissenschaftlichen Lenkungsgruppe gewährleistet.

Angebotene Services der RCUG:
Das aktuelle Methodenspektrum der RCUG umfasst:

DNA-Analytik (DNA Fragmentierung und QC, Genom- und Exomsequenzierungen), Target Enrichment (Amplicon-, ChIP-, ATAC-Seq), epigenetische Analysen und Metagenomik, RNA-Analytik (RNA QC, mRNA-Microarrays, RNA-Seq zur Detektion von mRNA, smallRNA, microRNA), Single Cell Analytik (10x Genomics Plattform incl. Hashtag- und Zelloberflächenprotein-Nachweis) und Bioinformatik (Long Reads, Metagenome Amplicons, Resequenzierung, De-novo Assembly und SNP Detektion, Transkriptomanalytik, Microarrayanalyse, Epigenomik, Bereitstellung von Analyse- und Visualisierungsprogrammen, einer Galaxy- Plattform und Rechnerkapazität mittels High Performance Computing Cluster, Beratung bei Anträgen und Planungen). (Näheres: www.mhh.de/genomics/services).

Einbettung in Forschungsverbünde:
Die RCUG ist in den Exzellenzcluster Resist und in den SFB900 zentral eingebunden und unterstützt deren Forschergruppen bei NGS- Projekten.

Einbindung in Lehre:
Die RCUG ist in Vorlesungen, Seminare und Praktika der Studiengänge „Molekulare Medizin“ , „Biomedizinische Datenwissenschaft“, „Biochemie“, „Biomedizin“, „BIOMEDAS“ und „Biologie“ (LUH) eingebunden:

Seminar und Tutorial „Transcriptomics“ (HBRS), Vorlesung und Praktikum in „Biostatistik, Omics und Big Data“ (Biochemie, Biomedizin, Biomedizinische Datenwissenschaft), Vorlesungen in „Molekulare Mikrobiologie“ (Biochemie), im „Isotopenkurs“ (Biochemie), in BIOMEDAS, und in „Molekulare Genetik“ (LUH).

RCUG-Nutzung:
Im Jahr 2020 wurden RCUG-Services im Rahmen von 623 Anfragen (Incidents) durch 133 Arbeitsgruppen aus 60 MHH-Abteilungen in Anspruch genommen. 278 dieser Incidents entfielen auf Laborprojekte. Dies spiegelt sich in stetig zunehmender Weise in Publikationen wider (siehe: www.mhh.de/genomics/publikationen).

RCUG-Zufriedenheitsumfrage:
Anonymisiert wurden die 133 MHH-Arbeitsgruppen befragt, deren Incidents in 2020 bearbeitet wurden. 109 AGs nahmen teil (82%), wovon 107 die Leistungen der RCUG als gut oder sehr gut bewerteten (98%) und 2 mit befriedigend (siehe: www.mhh.de/genomics/aktuelles).

Neue Entwicklungen und Etablierungen:
2020 lag ein Schwerpunkt der Applikationserweiterung auf der Etablierung des sogenannten „Cell-Hashing" für single cell RNA-Seq-Analysen (scRNA-Seq). Die hierbei verwendeten HashTag-Antikörper binden an Epitope von Zelloberflächenproteinen, exprimiert auf nahezu jedem Zelltyp. Durch Einsatz dieser (mit unterschiedlichen Indices verknüpften) Antikörper können Proben für scRNA-Seq-Analysen gepoolt und später wieder bioinformatisch separiert werden (demultiplexing), so dass mehr als eine Zellpopulation pro Reaktion analysiert werden kann. Dies bedeutet eine enorme Kostenersparnis. Seit Etablierung der scRNA-Seq-Analytik an der MHH durch die RCUG im Jahr 2019 steigen die Projektanfragen für diese Applikation kontinuierlich (siehe: www.mhh.de/genomics/aktuelles).

Originalpublikationen

Cramer N, Fischer S, Hedtfeld S, Dorda M, Tümmler B. Intraclonal competitive fitness of longitudinal cystic fibrosis Pseudomonas aeruginosa airway isolates in liquid cultures. Environ.Microbiol. 2020;22(7):2536-2549

Gamrekelashvili J, Kapanadze T, Sablotny S, Ratiu C, Dastagir K, Lochner M, Karbach S, Wenzel P, Sitnow A, Fleig S, Sparwasser T, Kalinke U, Holzmann B, Haller H, Limbourg FP. Notch and TLR signaling coordinate monocyte cell fate and inflammation. Elife 2020;9:e57007

Jirmo AC, Busse M, Happle C, Skuljec J, Dalüge K, Habener A, Grychtol R, DeLuca DS, Breiholz OD, Prinz I, Hansen G. IL-17 regulates DC migration to the peribronchial LNs and allergen presentation in experimental allergic asthma. Eur.J.Immunol. 2020;50(7):1019-1033

Kreimann K, Jang MS, Rong S, Greite R, von Vietinghoff S, Schmitt R, Bräsen JH, Schiffer L, Gerstenberg J, Vijayan V, Dittrich-Breiholz O, Wang L, Karsten CM, Gwinner W, Haller H, Immenschuh S, Gueler F. Ischemia Reperfusion Injury Triggers CXCL13 Release and B-Cell Recruitment After Allogenic Kidney Transplantation. Front.Immunol. 2020;11:

Moschny N, Zindler T, Jahn K, Dorda M, Davenport CF, Wiehlmann L, Maier HB, Eberle F, Bleich S, Neyazi A, Frieling H. Novel candidate genes for ECT response prediction-a pilot study analyzing the DNA methylome of depressed patients receiving electroconvulsive therapy. Clin.Epigenetics 2020;12(1):114

Ostroumov D, Duong S, Wingerath J, Woller N, Manns MP, Timrott K, Kleine M, Ramackers W, Roessler S, Nahnsen S, Czemmel S, Dittrich-Breiholz O, Eggert T, Kühnel F, Wirth TC. Transcriptome profiling identifies TIGIT as a marker of T cell exhaustion in liver cancer. Hepatology 2021;73(4):1399-1418

Papadogianni G, Ravens I, Dittrich-Breiholz O, Bernhardt G, Georgiev H. Impact of Aging on the Phenotype of Invariant Natural Killer T Cells in Mouse Thymus. Front.Immunol. 2020;11:575764

Pust MM, Wiehlmann L, Davenport C, Rudolf I, Dittrich AM, Tümmler B. The human respiratory tract microbial community structures in healthy and cystic fibrosis infants. NPJ Biofilms Microbiomes 2020;6(1):61

Roger Y, Burmeister L, Hamm A, Elger K, Dittrich-Breiholz O, Flörkemeier T, Hoffmann A. Heparin Anticoagulant for Human Bone Marrow Does Not Influence In Vitro Performance of Human Mesenchymal Stromal Cells. Cells 2020;9(7):1580.

Schamschula E, Hagmann W, Assenov Y, Hedtfeld S, Farag AK, Roesner LM, Wiehlmann L, Stanke F, Fischer S, Risch A, Tümmler B. Immunotyping of clinically divergent p.Phe508del homozygous monozygous cystic fibrosis twins. J.Cyst Fibros 2021;20(1):149-153

Schieck M, Lentes J, Thomay K, Hofmann W, Behrens YL, Hagedorn M, Ebersold J, Davenport CF, Fazio G, Möricke A, Buchmann S, Alten J, Cario G, Schrappe M, Bergmann AK, Stanulla M, Steinemann D, Schlegelberger B, Cazzaniga G,

Göhring G. Implementation of RNA sequencing and array CGH in the diagnostic workflow of the AIEOP-BFM ALL 2017 trial on acute lymphoblastic leukemia. Ann.Hematol. 2020;99(4):809-818

Streich K, Smoczek M, Hegermann J, Dittrich-Breiholz O, Bornemann M, Siebert A, Bleich A, Buettner M. Dietary lipids accumulate in macrophages and stromal cells and change the microarchitecture of mesenteric lymph nodes. J.Adv.Res. 2020;24:291-300

Yazicioglu T, Mühlfeld C, Autilio C, Huang CK, Bär C, Dittrich-Breiholz O, Thum T, Perez-Gil J, Schmiedl A, Brandenberger C. Aging impairs alveolar epithelial type II cell function in acute lung injury. Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol.Physiol. 2020;319(5):L755-L769

RCU - Lasermikroskopie

Leiter: Prof. Dr. Dietmar Manstein

Tel.: 0511-532 3700 • E-Mail: Manstein.Dietmar@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/lasermikroskopie

Keywords: Konfokale Laserscanning-Mikroskopie, Spinning Disk, Multiphotonen, Super Resolution

Forschungsprofil

In der Zentralen Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie stehen sieben Höchstleistungslichtmikroskope zur Verfügung, die rund um die Uhr durch Wissenschaftler der MHH oder externer Institutionen genutzt werden können. Konfokale Mikroskopie erlaubt die Rekonstruktion dreidimensionaler Strukturen in Zellen und Geweben. Mit der Multiphotonen-mikrokopie können auch dickere Proben besonders schonend analysiert werden. Neuere Techniken steigern die räumliche Detailauflösungen um das zwei- bis zehnfache. In der Forschungseinrichtung sind davon die Airyscan-, STORM – und TIRF-Mikroskopie vertreten. Die Spinning-Disk-Mikroskopie schließlich bietet extrem hohe Geschwindigkeiten bei der Bildaufnahme, sodass dynamische Prozesse mit hoher zeitlicher Auflösung in drei Dimensionen analysiert werden können.

Für die Beobachtung lebender Zellen, Gewebe oder Organismen sind die Mikroskope mit Inkubationseinrichtungen ausgestattet. Ein Zellkulturlabor dient zur Vorbereitung der Experimente. Computerarbeitsplätze stehen für die Bildbearbeitung und Quantifizierung zur Verfügung. Alle Räume der Einrichtung sind für S2-Arbeiten zugelassen.
Im Jahr 2020 haben 52 Arbeitsgruppen die Einrichtung genutzt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Auflösungsverbesserte konfokale Fluoreszenzmikroskopie durch triexzitonische Anregung

Die Fluoreszenzmikroskopie erlaubt die spezifische Darstellung intrazellulärer Strukturen mittels Fluoreszenzsonden. Sie ist eine der wichtigsten Analysemethoden der Zellbiologie. Methodisch ist die konfokale Fluoreszenzmikroskopie durch ihre unkomplizierte Bedienung der „de facto" Standard. Allerdings ist die Fluoreszenzmikroskopie insgesamt in ihrer Auflösung begrenzt. Diese liegt bei – für die Lichtmikroskopie typischen – 250 nm lateral und 800 nm axial. Der Vergleich mit intrazellulären Strukturgrößen zeigt, dass für gewöhnlich nur gröbere Strukturen und Proteinverteilungen sichtbar gemacht werden können. Eine Verbesserung der Auflösungsfähigkeit von Fluoreszenzmikroskopen ist daher wünschenswert. Vor circa einem Jahrzehnt begründeten neue Entwicklungen in der Fluoreszenzmikroskopie den Zweig der hochauflösenden Fluoreszenzmikroskopie. In diesem gibt es unterschiedliche Verfahren, die mit aktuellem Stand in der Lage sind Auflösungen im Bereich von einzelnen Proteinen zu erreichen. Sie sind jedoch in der Regel sehr zeitaufwändig in der Vorbereitung und Aufnahme und erfordern in den meisten Fällen eine umfangreiche computergestützte Nachbearbeitung. Wenige spezielle hochauflösende Mikroskope sind bisher kommerziell erhältlich. Bei der neuesten Generation von kommerziell erhältlichen konfokalen Mikroskopiesystemen, die nun auch an der MHH verfügbar sind, können Auflösungserhöhungen um den Faktor 2 erreicht werden. Die absolute Auflösung liegt damit im Bereich im Bereich von 120 nm lateral und 350 nm axial, wobei die hohe

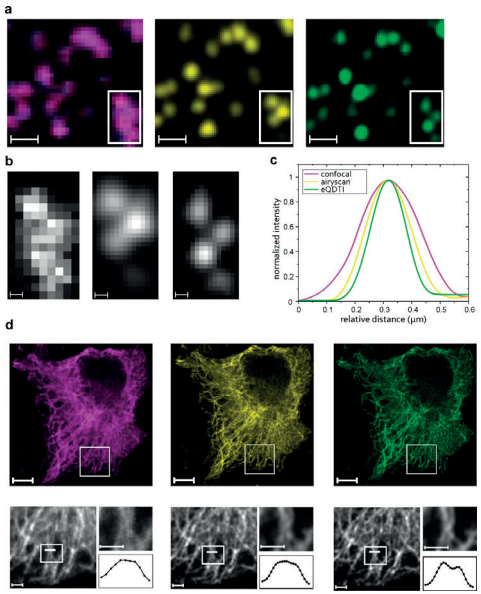


Abbildung: Auflösungserhöhung von eQDTI am Beispiel von Fluoreszenzbildern, aufgenommen am Zeiss Airyscan 2. Die Farbkodierung, steht für die unterschiedlichen Emissionskanäle mit ihren jeweiligen Auflösungen. Magenta: konventionelle konfokale Mikroskopie, Gelb: Airyscan, Grün: eQDTI (Airyscan+QDTI). a: Fluoreszenzbild einer dünn mit QDots belegten Oberfläche. Die Auflösungsverbesserung von eQDTI zur konventionellen, sowie zur Airyscanmethode wird deutlich. b: Ausschnitt einer Formation von QDots aus a. Erst im eQDTI Kanal ist die Anzahl und Anordung zweifelsfrei zu erkennen. c: Repräsentative Punktabbildungsfunktion eines einzelnen QDots aufgeschlüsselt nach Emissionskanal. Je schmaler die Intensitätsverteilung, desto höher die Bildauflösung. d: Farbkodierte Fluoreszenzbilder der Tubulinstruktur einer A549 Zelle. Die Ausschnitte, entnommen aus d, zeigen die detaillierte Verteilung der filamentösen Strukturen in den jeweiligen Kanälen. Im eQDTI Kanal sind feine Details zu beobachten, die im koventionellen Konfokal- oder Airyscanbild nicht zu sehen oder unterschiedbar sind (Einschübe und Intensitätsprofile). Abbildungsmaßstäbe: a: 500 nm; b: 100 nm; d: 5 µm (Ausschnitte: 1 µm).

Benutzerfreundlichkeit von Standard-Konfokalsystemen erhalten bleibt. Um die Auflösung solcher Systeme weiter zu steigern haben wir diese mit einer rein fluoreszenzsondenbasierten Technik – dem „Quantum Dot Triexciton Imaging", kurz QDTI – kombiniert. Hierdurch lässt sich über einen dreifachen Absorptionsprozess von Photonen in Halbleiternanokristallen (sog. Quantum Dots) eine räumliche Beschränkung des Anregungsvolumens erzielen. Damit verbunden ist eine Auflösungserhöhung um den Faktor 1,7, welche über die Anwendung physikalischer Prinzipien erreicht wird. Unsere Ergebnisse mit dieser „enhanced QDTI" (eQDTI) genannten Methode zeigen eine kombinierte Auflösungserhöhung um den Faktor 3 in lateraler sowie axialer Ausrichtung. Fluoreszenzbilder von spärlich belegten Oberflächen zeigen eine deutliche Verbesserung der Auflösung mittels eQDTI (Abbildung 1a,b). Die gemessene Auflösungsgrenze liegt bei ca. 80 nm lateral und 200 nm axial (Abbildung 1c). Entsprechende Verbesserungen der Auflösung werden auch bei der Untersuchung subzellulärer Strukturen erreicht (Abbildung 1d). Die Werte sind vergleichbar mit der wesentlich aufwändigeren "Structured Illumination Microscopy" (SIM) Technik und liegen im Bereich der "Stimulated Emission Depletion" (STED) Mikroskopie. Das eQDTI Verfahren kann im Rahmen der Zentralen Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie effektiv eingesetzt werden, da seine Anwendung keine spezielle Probenvorbereitung oder besondere technische Detailkenntnisse auf der Anwenderseite erfordert.

» Projektleitung: Hennig, Simon (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.) Institut für Biophysikalische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

Abou-Ghali M, Kusters R, Körber S, Manzi J, Faix J, Sykes C and Plastino J. Capping protein is dispensable for polarized actin network growth and actin-based motility J Biol Chem 45: 15366-15375, 2020.

Alberts A, Klingberg A, Hoffmeister L, Wessig AK, Brand K, Pich A and Neumann K. Binding of Macrophage Receptor MARCO, LDL, and LDLR to Disease-Associated Crystalline Structures. Front Immunol 596103, 2020.

Alberts A, Klingberg A, Wessig AK, Combes C, Witte T, Brand K, Pich A and Neumann K. C-reactive protein (CRP) recognizes uric acid crystals and recruits proteases C1 and MASP1. Sci Rep 1: 6391, 2020.

Allardyce H, Kuhn D, Hernandez-Gerez E, Hensel N, Huang YT, Faller K, Gillingwater TH, Quondamatteo F, Claus P and Parson SH. Renal pathology in a mouse model of severe Spinal Muscular Atrophy is associated with downregulation of Glial Cell-Line Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Hum Mol Genet 14: 2365-2378, 2020.

Amrute-Nayak M, Pegoli G, Holler T, Lopez-Davila AJ, Lanzuolo C and Nayak A. Chemotherapy triggers cachexia by deregulating synergetic function of histone-modifying enzymes J Cachexia Sarcopenia Muscle 1: 159-176, 2021.

Beckers A, Adis C, Schuster-Gossler K, Tveriakhina L, Ott T, Fuhl F, Hegermann J, Boldt K, Serth K, Rachev E, Alten L, Kremmer E, Ueffing M, Blum M and Gossler A. The FOXJ1 target Cfap206 is required for sperm motility, mucociliary clearance of the airways and brain development. Development 21: dev188052 [pii], 2020.

Bora G, Hensel N, Rademacher S, Koyunoglu D, Sunguroglu M, Aksu-Menges E, Balci-Hayta B, Claus P and Erdem-Yurter H. Microtubule associated protein 1B dysregulates microtubule dynamics and neuronal mitochondrial transport in Spinal Muscular Atrophy Hum Mol Genet 24: 3935-3944, 2021.

Bornhorst D, Xia P, Nakajima H, Dingare C, Herzog W, Lecaudey V, Mochizuki N, Heisenberg CP, Yelon D and Abdelilah-Seyfried S. Biomechanical signaling within the developing zebrafish heart attunes endocardial growth to myocardial chamber dimensions Nat Commun 1: 4113, 2019.

Caliskan C, Seeliger B, Jäger B, Fuge J, Welte T, Terwolbeck O, Freise J, van Moorsel CHM, Zhang Y and Prasse A. Genetic Variation in CCL18 Gene Influences CCL18 Expression and Correlates with Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis-Part B. J Clin Med 6: E1993 [pii], 2020.

Chaturvedi A, Gupta C, Gabdoulline R, Borchert NM, Goparaju R, Kaulfuss S, Görlich K, Schottmann R, Othman B, Welzenbach J, Panknin O, Wagner M, Geffers R, Ganser A, Thol F, Jeffers M, Haegebarth A and Heuser M. Synergistic activity of IDH1 inhibitor BAY1436032 with azacitidine in IDH1 mutant acute myeloid leukemia Haematologica 2: 566-573, 2021.

Damiano-Guercio J, Kurzawa L, Mueller J, Dimchev G, Schaks M, Nemethova M, Pokrant T, Brühmann S, Linkner J, Blanchoin L, Sixt M, Rottner K and Faix J. Loss of Ena/VASP interferes with lamellipodium architecture, motility and integrin-dependent adhesion Elife e55351, 2020.

Desch A, Freifrau von Maltzahn N, Stumpp N, Dalton M, Yang I and Stiesch M. Biofilm formation on zirconia and titanium over time-An in vivo model study Clin Oral Implants Res 9: 865-880, 2020.

Dimchev G, Amiri B, Humphries AC, Schaks M, Dimchev V, Stradal TEB, Faix J, Krause M, Way M, Falcke M and Rottner K. Lamellipodin tunes cell migration by stabilizing protrusions and promoting adhesion formation J Cell Sci 7: 2020.

Ecke M, Prassler J, Tanribil P, Müller-Taubenberger A, Körber S, Faix J and Gerisch G. Formins specify membrane patterns generated by propagating actin waves Mol Biol Cell 5: 373-385, 2020.

Gamrekelashvili J, Kapanadze T, Sablotny S, Ratiu C, Dastagir K, Lochner M, Karbach S, Wenzel P, Sitnow A, Fleig S, Sparwasser T, Kalinke U, Holzmann B, Haller H and Limbourg FP. Notch and TLR signaling coordinate monocyte cell fate and inflammation. Elife e57007, 2020.

Gupta C, Kaulfuss S, Görlich K, Othman B, Chaturvedi A and Heuser M. Combination treatment of an IDH1 inhibitor with chemotherapy in IDH1 mutant acute myeloid leukemia Ann Hematol 6: 1415-1417, 2020.

Guseva D, Rüdrich U, Kotnik N, Gehring M, Patsinakidis N, Agelopoulos K, Ständer S, Homey B, Kapp A, Gibbs BF, Ponimaskin E and Raap U. Neuronal branching of sensory neurons is associated with BDNF-positive eosinophils in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 5: 577-584, 2020.

Häge S, Sonntag E, Borst EM, Tannig P, Seyler L, Bäuerle T, Bailer SM, Lee CP, Müller R, Wangen C, Milbradt J and Marschall M. Patterns of Autologous and Nonautologous Interactions Between Core Nuclear Egress Complex (NEC) Proteins of alpha-, beta- and gamma-Herpesviruses Viruses 3: 2020.

Heimerl M, Sieve I, Ricke-Hoch M, Erschow S, Battmer K, Scherr M and Hilfiker-Kleiner D.

Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages Basic Res Cardiol 6: 62, 2020.

Hensel N, Brickwedde H, Tsaknakis K, Grages A, Braunschweig L, Lüders KA, Lorenz HM, Lippross S, Walter LM, Tavassol F, Lienenklaus S, Neunaber C, Claus P and Hell AK. Altered bone development with impaired cartilage formation precedes neuromuscular symptoms in spinal muscular atrophy Hum Mol Genet 16: 2662-2673, 2020.

Hunkler HJ, Hoepfner J, Huang CK, Chatterjee S, Jara-Avaca M, Gruh I, Bolesani E, Zweigerdt R, Thum T and Bär C. The Long Non-coding RNA Cyrano Is Dispensable for Pluripotency of Murine and Human Pluripotent Stem Cells Stem Cell Reports 1: 13-21, 2020.

Ichanti H, Sladic S, Kalies S, Haverich A, Andree B and Hilfiker A. Characterization of Tissue Engineered Endothelial Cell Networks in Composite Collagen-Agarose Hydrogels Gels 3: 2020.

Idowu TO, Etzrodt V, Seeliger B, Bolanos-Palmieri P, Thamm K, Haller H and David S. Identification of specific Tie2 cleavage sites and therapeutic modulation in experimental sepsis. Elife 10.7554/eLife.59520, 2020.

Jablonka A, Etemadi H, Adriawan IR, Ernst D, Jacobs R, Buyny S, Witte T, Schmidt RE, Atschekzei F and Sogkas G. Peripheral Blood Lymphocyte Phenotype Differentiates Secondary Antibody Deficiency in Rheumatic Disease from Primary Antibody Deficiency J Clin Med 4: 2020.

Jirmo AC, Rossdam C, Grychtol R, Happle C, Gerardy-Schahn R, Buettner FFR and Hansen G. Differential expression patterns of glycosphingolipids and C-type lectin receptors on immune cells in absence of functional regulatory T cells Immun Inflamm Dis 4: 512-522, 2020.

Kini A, Singh AK, Riederer B, Yang I, Tan Q, di Stefano G, Tan Q, Xiao F, Xia W, Suerbaum S and Seidler U. Slc26a3 deletion alters pH-microclimate, mucin biosynthesis, microbiome composition and increases the TNFalpha expression in murine colon Acta Physiol (Oxf) 2: e13498, 2020.

Kiyan Y, Tkachuk S, Rong S, Gorrasi A, Ragno P, Dumler I, Haller H and Shushakova N. TLR4 Response to LPS Is Reinforced by Urokinase Receptor. Front Immunol 573550, 2020.

Kutle I, Szymanska-de Wijs KM, Bogdanow B, Cuvalo B, Steinbrück L, Jonjic S, Wagner K, Niedenthal R, Selbach M, Wiebusch L, Dezeljin M and Messerle M. Murine Cytomegalovirus M25 Proteins Sequester the Tumor Suppressor Protein p53 in Nuclear Accumulations. J Virol 20: 2020.

Latham SL, Weiss N, Schwanke K, Thiel C, Croucher DR, Zweigerdt R, Manstein DJ and Taft MH. Myosin-18B Regulates Higher-Order Organization of the Cardiac Sarcomere through Thin Filament Cross-Linking and Thick Filament Dynamics Cell Rep 9: 108090, 2020.

Lombardo VA, Heise M, Moghtadaei M, Bornhorst D, Männer J and Abdelilah-Seyfried S. Morphogenetic control of zebrafish cardiac looping by Bmp signaling Development 22: 2019.

Riba A, Hassani K, Walker A, van Best N, von Zeschwitz D, Anslinger T, Sillner N, Rosenhain S, Eibach D, Maiga-Ascofare O, Rolle-Kampczyk U, Basic M, Binz A, Mocek S, Sodeik B, Bauerfeind R, Mohs A, Trautwein C, Kiessling F, May J, Klingenspor M, Gremse F, Schmitt-Kopplin P, Bleich A, Torow N, von Bergen M, Hornef MW. Disturbed gut microbiota and bile homeostasis in Giardia-infected mice contributes to metabolic dysregulation and growth impairment. Sci.Transl.Med. 2020;12(565):

Roy-Chowdhury E, Brauns N, Helmke A, Nordlohne J, Bräsen JH, Schmitz J, Volkmann J, Fleig SV, Kusche-Vihrog K, Haller H and von Vietinghoff S. Human CD16+ monocytes promote a pro-atherosclerotic endothelial cell phenotype via CX3CR1-CX3CL1 interaction. Cardiovasc Res cvaa234, 2020.

Sogkas G, Adriawan IR, Dubrowinskaja N, Atschekzei F and Schmidt RE. Homeostatic and pathogenic roles of PI3Kdelta in the human immune system Adv Immunol 109-137, 2020.

Sogkas G, Dubrowinskaja N, Adriawan IR, Anim M, Witte T, Schmidt RE and Atschekzei F. High frequency of variants in genes associated with primary immunodeficiencies in patients with rheumatic diseases with secondary hypogammaglobulinaemia Ann Rheum Dis 2020.

Subh L, Correa W, Pinkvos TJ, Behrens P, Brandenburg K, Gutsmann T, Stiesch M, Doll K and Winkel A. Synthetic anti-endotoxin peptides interfere with Gram-positive and Gram-negative bacteria, their adhesion and biofilm formation on titanium J Appl Microbiol 5: 1272-1286, 2020.

Tumpara S, Martinez-Delgado B, Gomez-Mariano G, Liu B, DeLuca DS, Korenbaum E, Jonigk D, Jugert

F, Wurm FM, Wurm MJ, Welte T and Janciauskiene S. The Delivery of alpha1-Antitrypsin Therapy Through Transepidermal Route: Worthwhile to Explore Front Pharmacol 983, 2020.

Xu J, Zeug A, Riederer B, Yeruva S, Griesbeck O, Daniel H, Tuo B, Ponimaskin E, Dong H, Seidler U. Calcium-sensing receptor regulates intestinal dipeptide absorption via Ca2+ signaling and IKCa activation. Physiol Rep. 2020 Jan;8(1):e14337.

Abstracts

2020 wurden 28 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Manstein, Dietmar (Prof. Dr.): Beirat der Zentralen Forschungswerkstätten, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Vorsitzender; Center for Structural Systems Biology (CSSB), DESY Hamburg, Deutschland, Mitglied des Direktoriums; IT Beirat Forschung, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Vorsitzender; Senat, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Stellvertretendes Mitglied; 34. Jahrestagung des Europäischen Zytoskelett-Forums (ECF), Deutschland, Organisator; 49th European Muscle Conference (EMC), Tschechien, Vorsitzender des Programmkomitees

RCU - Massenspektrometrie Metabolomics

Leiter: Prof. Dr. Roland Seifert

Tel.: 0511-532 2805 • E-Mail: Seifert.Roland@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/metabolomics

Keywords: Massenspektrometrie-Labor für niedermolekulare bakterielle und eukaryotische Metaboliten

Forschungsprofil

Die Zentrale Forschungseinrichtung Metabolomics (ZFA Metabolomics) dient sowohl der Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen als auch der Identifizierung unbekannter Metaboliten bei unterschiedlichen biologischen und diagnostischen Fragestellungen. Als zentrale Forschungseinrichtung der MHH steht sie den Arbeitsgruppen der MHH aber auch externen Kooperationspartnern als Serviceeinheit zur Verfügung. Für die Analytik kommen je nach Fragestellung Tandem- (Sciex 5500 QTRAP, Agilent 7000C, Sciex API 4000, Waters Xevo TQ MS) und Flugzeit- (Sciex TripleTOF 5600, Waters Vion IMS qTOF) zum Einsatz. Gekoppelt an moderne HPLC- oder GC-Systeme sind diese im Hinblick auf analytische Sensitivität und Spezifität extrem leistungsfähig.
Derzeit können folgende Analysen durchgeführt werden:

Nukleoside und Nukleotide (einschließlich Basen-modifizierter Nukleoside), zyklische Nukleotide/Dinukleotide, Histamin und Histaminmetaboliten, Metaboliten des Krebs Zyklus, Acyl-CoA Verbindungen, Nitrit/Nitrat, Endocannabinoide, kurzkettige Fettsäuren, Metaboliten des Tryptophanstoffwechsels, sowie kommerzielle Kits (AbsoluteIDQ® Stero17-Kit für die Steroidanalytik und das AbsoluteIDQ® p180-Kit für ein breites Substanzscreening, Biocrates Innsbruck) und verschiedene (experimentelle) Wirkstoffe verschiedener Einsender.

Für spezielle Fragestellungen und spezielle Substanzen, die im bisherigen Leistungsspektrum noch nicht enthalten sind, kann in der ZFA Metabolomics in der Regel eine entsprechende Methode aufgebaut werden.

In der ZFA Metabolomics wurden im Jahr 2020 insgesamt ca. 9.000 Messungen für ca. 40 verschiedene Einsender (davon mehr als die Hälfte aus Instituten der MHH sowie des TWINCORE und im Rahmen des DFG Schwerpunktprogramm SPP1879) durchgeführt, wobei die Quantifizierung von bekannten Metaboliten im Vordergrund stand.

Die etablierten Analysen sowie die Etablierung neuer Methoden sollen im Jahr 2021 fortgeführt werden. Ferner soll der Bereich der non-targeted-Analytik am Waters Vion IMS qTOF weiter ausgebaut werden.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Identifizierung und Quantifizierung niedermolekularer bakterieller Signalmoleküle mittels HPLC-gekoppelter Massenspektrometrie einschließlich Ionenmobilitätstechnologie

Ein Schwerpunkt der ZFA Metabolomics ist die Quantifizierung von zyklischen Dinukleotiden. Hier ist die ZFA Metabolomics im DFG-geförderten Schwerpunktprogramm SPP1879 ("Nucleotide Second Messenger Signaling in Bacteria") als Z-Einheit seit Oktober 2016 vertreten. Seit dieser Zeit wurde die bestehende Methodik fortwährend erweitert und optimiert, so dass die Analyse derzeit ca. 20 verschiedene Signalmoleküle umfasst. Dabei wurden seit Oktober 2016 zahlreiche bakterielle Signalmoleküle in Proben verschiedener mikrobiologisch ausgerichteter Arbeitsgruppen aus Deutschland mittels massenspektrometrischer Analysen quantifiziert. Im Jahr 2020 wurden mehr als 2000 Proben von mehr

als 15 verschiedenen Einsendern für den SPP analysiert.

» Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Chaturvedi A, Goparaju R, Gupta C, Weder J, Klünemann T, Araujo Cruz MM, Kloos A, Goerlich K, Schottmann R, Othman B, Struys EA, Bähre H, Grote-Koska D, Brand K, Ganser A, Preller M, Heuser M. In vivo efficacy of mutant IDH1 inhibitor HMS-101 and structural resolution of distinct binding site. Leukemia 2020;34(2):416-426

de Araujo LS, Pessler K, Sühs KW, Novoselova N, Klawonn F, Kuhn M, Kaever V, Müller-Vahl K, Trebst C, Skripuletz T, Stangel M, Pessler F. Phosphatidylcholine PC ae C44:6 in cerebrospinal fluid is a sensitive biomarker for bacterial meningitis. J.Transl.Med. 2020;18(1):9

Latoscha A, Drexler DJ, Al-Bassam MM, Bandera AM, Kaever V, Findlay KC, Witte G, Tschowri N. c-di-AMP hydrolysis by the phosphodiesterase AtaC promotes differentiation of multicellular bacteria. Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(13):7392-7400

Liu Y, Lee C, Li F, Trcek J, Bähre H, Guo RT, Chen CC, Chernobrovkin A, Zubarev R, Römling U. A Cyclic di-GMP Network Is Present in Gram-Positive Streptococcus and Gram-Negative Proteus Species. ACS Infect.Dis. 2020;6(10):2672-2687

Schäfer H, Beckert B, Frese CK, Steinchen W, Nuss AM, Beckstette M, Hantke I, Driller K, Sudzinova P, Krasny L, Kaever V, Dersch P, Bange G, Wilson DN, Turgay K. The alarmones (p)ppGpp are part of the heat shock response of Bacillus subtilis. PLoS Genet. 2020;16(3):e1008275

Schimmel K, Jung M, Foinquinos A, Jose GS, Beaumont J, Bock K, Grote-Levi L, Xiao K, Bar C, Pfanne A, Just A, Zimmer K, Ngoy S, Lopez B, Ravassa S, Samolovac S, Janssen-Peters H, Remke J, Scherf K, Dangwal S, Piccoli MT, Kleemiss F, Kreutzer FP, Kenneweg F, Leonardy J, Hobuss L, Santer L, Do QT, Geffers R, Braesen JH, Schmitz J, Brandenberger C, Muller DN, Wilck N, Kaever V, Bahre H, Batkai S, Fiedler J, Alexander KM, Wertheim BM, Fisch S, Liao R, Diez J, Gonzalez A, Thum T. Natural Compound Library Screening Identifies New Molecules for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. Circulation 2020;141(9):751-767

Thibeaux R, Soupe-Gilbert ME, Kainiu M, Girault D, Bierque E, Fernandes J, Bahre H, Douyere A, Eskenazi N, Vinh J, Picardeau M, Goarant C. The zoonotic pathogen Leptospira interrogans mitigates environmental stress through cyclic-di-GMP-controlled biofilm production. NPJ Biofilms Microbiomes 2020;6(1):24

Thöming JG, Tomasch J, Preusse M, Koska M, Grahl N, Pohl S, Willger SD, Kaever V, Müsken M, Häussler S. Parallel evolutionary paths to produce more than one Pseudomonas aeruginosa biofilm phenotype. NPJ Biofilms Microbiomes 2020;6:2

Wallner T, Pedroza L, Voigt K, Kaever V, Wilde A. The cyanobacterial phytochrome 2 regulates the expression of motility-related genes through the second messenger cyclic di-GMP. Photochem.Photobiol.Sci. 2020;19(5):631-643

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Seifert, Roland (Prof. Dr.): Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), Deutschland, Vorstandsmitglied; Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP), Deutschland, Sachverständiger; Naunyn Schmiedeberg"s Archives of Pharmacology, Deutschland, Editor in Chief

RCU - Präklinische Molekulare Bildgebung

Leiter: Prof. Dr. Frank M. Bengel
Tel 0511/532-3504, Mail: bankstahl.jens@mh-hannover.de, https://www.mhh.de/kliniken-der-mhh/klinik-fuer-nuklearmedizin/praeklinische-molekulare-bildgebung

Forschungsprofil:

Es stehen hochauflösende, präklinische PET/CT- (Siemens Healthineers, Inveon PET/CT) bzw. SPECT/CT-Kameras (GE Healthcare/Trifoil Imaging, eXplore SPECZT/CT120) im Bereich zur Verfügung. Diese werden unter anderem eingesetzt, um neue nuklearmedizinische molekulare Bildgebungstechniken in der präklinischen, experimentellen Umgebung anzuwenden und so die Grundlagen für eine klinische Translation zu schaffen. Das Zentrum bietet ein breites Spektrum etablierter Techniken an und steht im Rahmen von Kooperationen Forschergruppen der MHH und externen Gruppen zur Verfügung, um deren Projekte durch innovative molekulare in vivo Bildgebung zu stärken.

Das Zentrum für präklinische Bildgebung ist in einem geschlossenen Bereich im Gebäude K7 der Nuklearmedizin lokalisiert. Zur optimalen Studiendurchführung stehen in den beiden Kamera-Räumen Sicherheitswerkbänke, mobile Anästhesiesysteme mit Monitoringeinheiten, OP-Mikroskope, Bildgebungskammern für Aufnahmen unter kontrollierten Bedingungen, sowie Systeme zur simultanen Messung der arteriellen Tracer-Eingangsfunktion zur Verfügung. PET/CT und SPECT/CT-Bildgebung können zudem durch Techniken zur Ex-Vivo-Analyse, inklusive Kryostat, Phosphor-Imager zur Autoradiographie, oder Gammacounter für Biodistributionsmessungen ergänzt werden. Der zentrumseigene Tierhaltungsbereich wird in enger Abstimmung mit dem zentralen Tierlabor (ZTL) der MHH betrieben, entspricht höchsten Standards und ist mit individuell ventilierten IVC-Regalen ausgestattet. Die Versorgung mit Radiopharmaka für verschiedene Untersuchungen,



Abb. 1: Bildgebungslabor mit hochauflösendem PET/CT-Scanner (Siemens Inveon).

sowie die Qualitätskontrolle und Umsetzung des Strahlenschutzes ist durch die direkte Nachbarschaft zu Radiochemie/Radiopharmazie und zur Stabsstelle Strahlenschutz/Medizinphysik optimal umgesetzt. In einem separaten Auswertungs- und Seminarraum befinden sich Workstations mit verschiedener Software zur quantitativen Bildanalyse. Genutzt

werden hier u.a. Inveon Research Workplace (multimodale 3D-Darstellung, quantitative Bildanalyse und kinetische Analyse), PMOD (Kompartment-Modeling) und Munich Heart (quantitative und multimodale Herzanalyse).

Die folgenden präklinischen Bildgebungs-Techniken sind in unserem Zentrum routinemäßig durchführbar (weitere Techniken können ggf. in gemeinsamer Absprache implementiert werden):

PET/SPECT:

» Tomographische Aufnahmen der Verteilung aller kommerziell für die klinische Anwendung verfügbaren, mit Positronen-Strahlern (PET) oder Gammastrahlern (SPECT) markierten Radiopharmaka

» Erprobung und Einsatz von neuen oder klinisch noch nicht zugelassenen Positronen- oder gammastrahlenden Radiopharmaka nach individueller Absprache

» Einsatz von Reportergen-Bildgebung zur Erfassung von Genexpression und von Zell-Tracking-Techniken zur Erfassung zellspezifischer Signalen

» Kinetische Analysen der PET-Tracer, inkl. arterieller Eingangsfunktion

» Simultane Multi-Isotopen-Aufnahmen unter Verwendung von 2-3 gammastrahlenden Radiopharmaka

» EKG- und/oder Atem-getriggerte Aufnahmen

» Integration / Fusion mit separat erstellten CT-, MRT- oder SPECT-Aufnahmen

» Validierung durch ex vivo Autoradiographie / Biodistributionsmessungen

CT:

» Ganzkörper- oder gezielte Organaufnahmen in low-dose (Schwächungskorrektur) oder hochauflösender Technik, ohne oder mit kommerziellen klinischen oder dedizierten präklinischen Kontrastmitteln

» Erprobung und Einsatz von neuen Kontrastmitteln nach individueller Absprache

» EKG-getriggerte oder Atem-getriggerte Aufnahmen von Herz- und Lungenfunktion/-morphologie

RCU - Strukturbiochemie

Leiter: Prof. Dr. Dietmar Manstein

Tel.: 0511-532 3700 • E-Mail: Manstein.Dietmar@mh-hannover.de • https://www.mhh.de/structural-biochemistry

Keywords: Myosin, Aktin, Tropomyosin, Troponin, Formin, Dynamin, SARS-CoV-2-Mpro, Angeborene Immunität, Entwicklung immunmodulatorischer Medikamente, zyklische GMP-AMP-Synthetase, 2',5'-Oligoadenylatsynthetase, Kontrolle von Infektionen und Entzündungen, G-Proteine, Apaf-1, Apoptose, Antibiotikaresistenz, UDP-Glucose-Pyrophosphorylase, Peroxidase, bakterielle Replikation, Allosterie, Enzymkinetik, Wirkstoffdesign, Röntgenstrukturanalyse, analytische Ultrazentrifugation, Thermophorese

Forschungsprofil

Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturbiochemie 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 Sequenzen zu annotieren und die Funktionen der Genprodukte zu beschreiben, besteht im „postgenomischen Zeitalter" ein großer Bedarf an schnellen und effizienten Methoden, die es erlauben sowohl die Struktur als 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 Wechselwirkungen 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 strukturbiologischen Ansätzen und molekularen Simulationsmethoden eine wichtige Rolle. Strukturbiologische Versuchsreihen mit einer Vielzahl von Verbindungen stellen einen wichtigen Teil eines jeden Wirkstoffforschungsprogramms dar. Der zusätzliche Einsatz molekularer Simulationsmethoden kann die Suche nach neuen Wirkstoffen und die gezielte Verbesserung bekannter Leitstrukturen erleichtern und beschleunigen. Die methodischen 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-, Interferenz- und Fluoreszenzdetektion und Methoden zur Computermodellierung von Proteindynamik und Enzym-Liganden Wechselwirkungen. In der Lehre sind die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Forschungseinrichtung an den Studiengängen Medizin-, Zahnmedizin, Biologie, Biomedizin, Biochemie und an der Ausbildung von Doktoranden im Rahmen der HBRS School of Excellence beteiligt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Die Kristallstruktur der SARS-CoV-2-Hauptprotease schafft eine Grundlage für die Entwicklung verbesserter α-Ketoamid-Inhibitoren

Die COVID-19-Pandemie ist eine der größten Herausforderungen unserer Zeit. Sie bedroht unser Gesundheitswesen, unsere Wirtschaft und unsere Gesellschaft als Ganzes auf eine

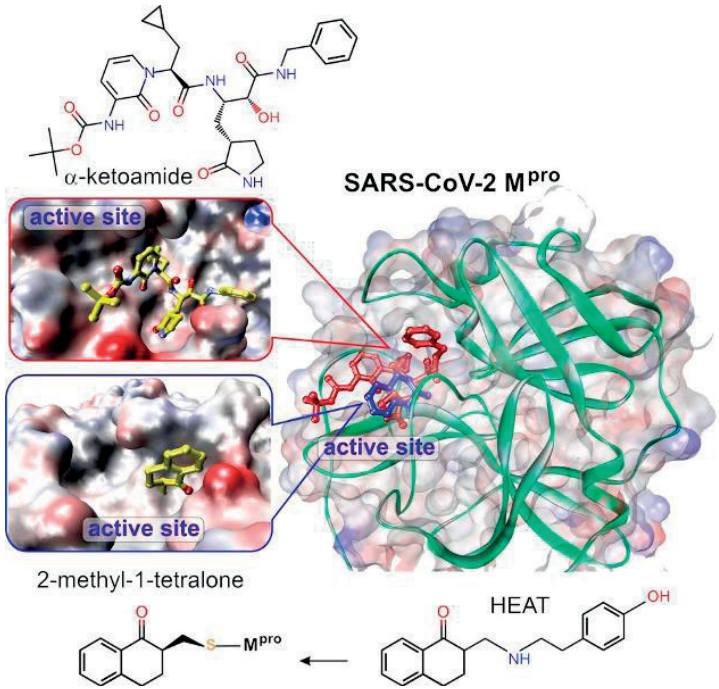


Abb.1: Röntgenstruktur der SARS-CoV-2-Hauptprotease M^{pro} mit an das aktive Zentrum gebundenem α-Ketoamid- (rot) [2] oder 2-Methyl-1-Tetralon-Inhibitor (blau) [3]. Auf der linken Seite sind die Topologie und die elektrostatische Ladungsverteilung der Bindungsstellen dargestellt. Die 2-Methyl-1-Tetralon-Gruppe ist durch chemische Reaktionen von M^{pro} und HEAT an das aktive Zentrum gebunden [3].

selten zuvor gesehene Weise. Zur Überwindung der derzeitigen Situation werden große Hoffnungen in die Wissenschaft gesetzt und es ist beeindruckend, dass sich hunderte Forschergruppen weltweit dem Kampf gegen SARS-CoV-2 angeschlossen haben. Auch in der Bundesrepublik, die bisher vergleichsweise glimpflich durch die Corona-Pandemie gekommen ist, sind viele Kollegen an nationalen und internationalen Initiativen beteiligt. Die Kristallographie ist seit Beginn des Ausbruchs auf der Suche nach neuen Wirkstoffen gegen COVID-19 vorne mit dabei [1].

Ein frühes Zeugnis hiervon lieferten Prof. Dr. Rolf Hilgenfelds strukturelle und funktionelle Untersuchungen der SARS-CoV-2-Hauptprotease M^{pro} im Komplex mit α-Ketoamid-Inhibitoren, die er in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Ute Curth von der Forschungseinrichtung für Strukturbiochemie der MHH in der Zeitschrift Science veröffentlichte [2]. In dieser Arbeit entwickelten die Autoren eine Leitsubstanz für einen potenten Inhibitor und erhielten Strukturen der SARS-CoV-2- M^{pro} an die der Inhibitor gebunden ist. Dies stellt die Grundlage für die Entwicklung anticoronaviraler Medikamente dar. Beachtlich ist, dass es nur zehn Tage dauerte, um die ersten Proteinkristalle von SARS-CoV-2-M^{pro} zu erzeugen und dass in Zusammenarbeit mit dem BESSY-II-Synchrotron am Helmholtz-Zentrum Berlin bereits drei Tage später hochaufgelöste Diffraktionsdaten zur Verfügung standen.

Allerdings erfordert die Entwicklung neuer Medikamente aufgrund komplexer Entwicklungs-, Test- und Genehmigungsschritte in der Regel viele Jahre – ein Zeitraum, der in der gegenwärtigen Krise inakzeptabel erscheint. Deutlich schneller könnte die Umwidmung bereits zugelassener Wirkstoffe zu Medikamenten gegen COVID-19 führen. Dieser Ansatz wird am Synchrotron PETRA-III auf dem DESY-Campus in Hamburg und in den Projekten des Exzellenzclusters RESIST verfolgt, an denen die Wissenschaftler der Zentralen Forschungseinrichtung für Strukturbiochemie beteiligt sind.

Diese ersten Ergebnisse machen Mut, dass sich die COVID-19-Pandemie mit wissenschaftlichen Erkenntnissen eindämmen lässt und dass unser eigenes Feld, die Strukturbiochemie, hier wichtige Beiträge liefern kann. Die Forschungseinrichtung Strukturbiochemie spielt bei der Nutzung von nationalen und internationalen Großforschungseinrichtungen eine wichtige Vermittlerrolle.

[1] Scudellari, Nature 581, 252-255 (2020)

[2] Zhang et al., Science 368, 409–412 (2020)

[3] Günther et al., Science 372, 642-646 (2021)

» Projektleitung: Curth, Ute (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hilgenfeld, Rolf (Prof. Dr.), Institut für Biochemie, Universität Lübeck, Lübeck, Deutschland

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2020)

Ein Lysin-Cystein-Redoxschalter mit einer NOS-Brücke reguliert die Funktion von Enzymen

» Projektleitung: Curth, Ute (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tittmann, Kai (Prof. Dr.), Göttinger Zentrum für Molekulare Biowissenschaften, Georg August Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

Identifizierung und Charakterisierung neuer Klassen von viralen und mikrobiellen Rhodopsinen durch zeitaufgelöste UV-VIS-Spektroskopie

» Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Fahlke, Christopher (Prof. Dr.), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Deutschland; Gordeliy, Valentin (Prof. Dr.), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Deutschland; Borshchevskiy, Valentin (Dr.), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Deutschland; Bamberg, Ernst (Prof. Dr.), Max Planck Institute of Biophysics, Frankfurt am Main, Deutschland; Büldt, Georg (Prof. Dr.), Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudniy; Borshchevskiy, Valentin (Dr.), Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudniy; Gordeliy, Valentin (Prof. Dr.), Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudniy; Chizhov, Igor (Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Strukturbiochemie, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

Ewert W, Franz P, Tsiavaliaris G, Preller M. Structural and Computational Insights into a Blebbistatin-Bound Myosin*ADP Complex with Characteristics of an ADP-Release Conformation along the Two-Step Myosin Power Stoke Int J Mol Sci 2020;21(19):7417

Fiebig T, Cramer JT, Bethe A, Baruch P, Curth U, Führing JI, Buettner FFR, Vogel U, Schubert M, Fedorov R, Mühlenhoff M. Structural and mechanistic basis of capsule O-acetylation in Neisseria meningitidis serogroup A Nat Commun 2020;11(1):4723

Giese S, Reindl T, Reinke PYA, Zattelman L, Fedorov R, Henn A, Taft MH, Manstein DJ. Mechanochemical properties of human myosin 1C are modulated by isoform-specific differences in the N-terminal extension J Biol Chem 2021;296:100128

Jirmo AC, Rossdam C, Grychtol R, Happle C, Gerardy-Schahn R, Buettner FFR, Hansen G. Differential expression patterns of glycosphingolipids and C-type lectin receptors on immune cells in absence of functional regulatory T cells Immun Inflamm Dis 2020;8(4):512-522

Kovalev K, Volkov D, Astashkin R, Alekseev A, Gushchin I, Haro-Moreno JM, Chizhov I, Siletsky S, Mamedov M, Rogachev A, Balandin T, Borshchevskiy V, Popov A, Bourenkov G, Bamberg E, Rodriguez-Valera F, Büldt G, Gordeliy V. High-resolution structural insights into the heliorhodopsin family Proc Natl Acad Sci U S A 2020;117(8):4131-4141

Latham SL, Weiss N, Schwanke K, Thiel C, Croucher DR, Zweigerdt R, Manstein DJ, Taft MH. Myosin-18B Regulates Higher-Order Organization of the Cardiac Sarcomere through Thin Filament Cross-Linking and Thick Filament Dynamics Cell Rep 2020;32(9):108090

Machtens DA, Willerding JM, Eschenburg S, Reubold TF. Crystal structure of the metaeffector MesI (Lpg2505) from Legionella pneumophila Biochem Biophys Res Commun 2020;527(3):696-701

Osmanovic A, Widjaja M, Förster A, Weder J, Wattjes MP, Lange I, Sarikidi A, Auber B, Raab P, Christians A, Preller M, Petri S, Weber RG. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia J Neurol 2020;267(9):2732-2743

Tumpara S, Martinez-Delgado B, Gomez-Mariano G, Liu B, DeLuca DS, Korenbaum E, Jonigk D, Jugert F, Wurm FM, Wurm MJ, Welte T, Janciauskiene S. The Delivery of alpha1-Antitrypsin Therapy Through Transepidermal Route: Worthwhile to Explore Front Pharmacol 2020;11:983

Viswanathan MC, Schmidt W, Franz P, Rynkiewicz MJ, Newhard CS, Madan A, Lehman W, Swank DM, Preller M, Cammarato A. A role for actin flexibility in thin filament-mediated contractile regulation and myopathy Nat Commun 2020;11(1):2417

Wollenberg RD, Donau SS, Taft MH, Balazs Z, Giese S, Thiel C, Sorensen JL, Nielsen TT, Giese H, Manstein DJ, Wimmer R, Sondergaard TE. Undefeated-Changing the phenamacril scaffold is not enough to beat resistant Fusarium PLoS One 2020;15(6):e0235568

Zabelskii D, Alekseev A, Kovalev K, Rankovic V, Balandin T, Soloviov D, Bratanov D, Savelyeva E, Podolyak E, Volkov D, Vaganova S, Astashkin R, Chizhov I, Yutin N, Rulev M, Popov A, Eria-Oliveira AS, Rokitskaya T, Mager T, Antonenko Y, Rosselli R, Armeev G, Shaitan K, Vivaudou M, Büldt G, Rogachev A, Rodriguez-Valera F, Kirpichnikov M, Moser T, Offenhäusser A, Willbold D, Koonin E, Bamberg E, Gordeliy V. Viral rhodopsins 1 are an unique family of light-gated cation channels Nat Commun 2020;11(1):5707

Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors Science 2020;368(6489):409-412

Übersicht

Manstein DJ, Preller M. Small Molecule Effectors of Myosin Function Adv Exp Med Biol 2020;1239:61-84

Abstracts

2020 wurden 21 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Manstein, Dietmar (Prof. Dr.): Beirat der Zentralen Forschungswerkstätten, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Vorsitzender; Center for Structural Systems Biology (CSSB), DESY Hamburg, Deutschland, Mitglied des Direktoriums; IT Beirat Forschung, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Vorsitzender; Senat, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, Stellvertretendes Mitglied; 34. Jahrestagung des Europäischen Zytoskelett-Forums (ECF), Deutschland, Organisator; 49th European Muscle Conference (EMC), Tschechien, Vorsitzender des Programmkomitees

RCU - Zellsortierung (Sorter-Lab)

Leiter: Prof. Dr. Reinhold Förster
Tel.: 0511-532 9733 • E-Mail: Foerster.Reinhold@mh-hannover.de

Originalpublikationen

Fichtner AS, Bubke A, Rampoldi F, Wilharm A, Tan L, Steinbrück L, Schultze-Florey C, von Kaisenberg C, Prinz I, Herrmann T, Ravens S. TCR repertoire analysis reveals phosphoantigen-induced polyclonal proliferation of Vgamma9Vdelta2 T cells in neonates and adults. J.Leukoc.Biol. 2020;107(6):1023-1032

Germeshausen M, Ballmaier M. CAMT-MPL: Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia caused by MPL mutations - Heterogeneity of a monogenic disorder - Comprehensive analysis of 56 patients. Haematologica 2020;

Hahn K, Pollmann L, Nowak J, Nguyen AHH, Haake K, Neehus AL, Waqas SFH, Pessler F, Baumann U, Hetzel M, Casanova JL, Schulz A, Bustamante J, Ackermann M, Lachmann N. Human Lentiviral Gene Therapy Restores the Cellular Phenotype of Autosomal Recessive Complete IFN-gammaR1 Deficiency. Mol.Ther.Methods Clin.Dev. 2020;17:785-795

Martens R, Permanyer M, Werth K, Yu K, Braun A, Halle O, Halle S, Patzer GE, Bosnjak B, Kiefer F, Janssen A, Friedrichsen M, Poetzsch J, Kohli K, Lueder Y, Gutierrez Jauregui R, Eckert N, Worbs T, Galla M, Förster R. Efficient homing of T cells via afferent lymphatics requires mechanical arrest and integrin-supported chemokine guidance. Nat.Commun. 2020;11(1):1114

Moschny N, Jahn K, Bajbouj M, Maier HB, Ballmaier M, Khan AQ, Pollak C, Bleich S, Frieling H, Neyazi A. DNA Methylation of the t-PA Gene Differs Between Various Immune Cell Subtypes Isolated From Depressed Patients Receiving Electroconvulsive Therapy. Front.Psychiatry. 2020;11:571

Moschny N, Jahn K, Maier HB, Khan AQ, Ballmaier M, Liepach K, Sack M, Skripuletz T, Bleich S, Frieling H, Neyazi A. Electroconvulsive therapy, changes in immune cell ratios, and their association with seizure quality and clinical outcome in depressed patients. Eur.Neuropsychopharmacol. 2020;36:18-28

Papadogianni G, Ravens I, Dittrich-Breiholz O, Bernhardt G, Georgiev H. Impact of Aging on the Phenotype of Invariant Natural Killer T Cells in Mouse Thymus. Front.Immunol. 2020;11:575764

Ravens S, Fichtner AS, Willers M, Torkornoo D, Pirr S, Schöning J, Deseke M, Sandrock I, Bubke A, Wilharm A, Dodoo D, Egyir B, Flanagan KL, Steinbrück L, Dickinson P, Ghazal P, Adu B, Viemann D, Prinz I. Microbial exposure drives polyclonal expansion of innate gammadelta T cells immediately after birth. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 2020;117(31):18649-18660

Theobald SJ, Kreer C, Khailaie S, Bonifacius A, Eiz-Vesper B, Figueiredo C, Mach M, Backovic M, Ballmaier M, Koenig J, Olbrich H, Schneider A, Volk V, Danisch S, Gieselmann L, Ercanoglu MS, Messerle M, Kaisenberg CV, Witte T, Klawonn F, Meyer-Hermann M, Klein F, Stripecke R. Repertoire characterization and validation of gB-specific human IgGs directly cloned from humanized mice vaccinated with dendritic cells and protected against HCMV. PLoS Pathog. 2020;16(7):e1008560

Wilharm A, Brigas HC, Sandrock I, Ribeiro M, Amado T, Reinhardt A, Demera A, Hoenicke L, Strowig T, Carvalho T, Prinz I, Ribot JC. Microbiota-dependent expansion of testicular IL-17-producing Vgamma6(+) gammadelta T cells upon puberty promotes local tissue immune surveillance. Mucosal Immunol. 2021;14(1):242-252